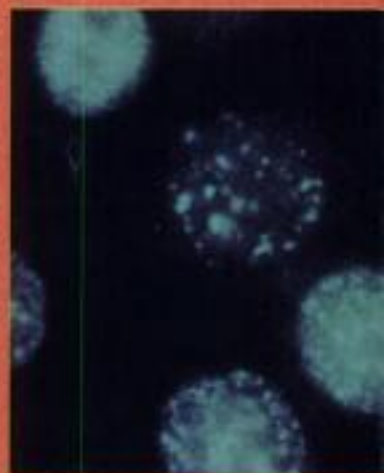


connaissances et pratique

# Médecine interne

B. Devulder  
P.-Y. Hatron  
É. Hachulla

*Préface du Pr P. Godeau*



- Les grands syndromes
- Les pathologies systémiques
- Les grandes thérapeutiques en médecine interne
- Cas cliniques commentés

**MASSON**

VISIT...

LANZAROTE  
*Caliente*.COM

# ***Médecine interne***

This One



510K-K0E-XKQS

## CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Dans la même collection :

*Bactériologie médicale*, par C. NAUCIEL. 2001, 288 pages.

*Dermatologie*, par le CEDEF. 2000, 336 pages.

*Épidémiologie*, par P. CZERNICHOW, J. CHAPERON, X. LE COUTOUR et coll. 2001, 456 pages

*Santé publique*, par M. CAZABAN, J. DUFFOUR, P. FABBRO-PERAY, R. JOURDAN, A. LÉVY. 2001, 264 pages.

*Hématologie et transfusion*, par J.-P. LÉVY, B. VARET, J.-P. CLAUVEL, F. LEFRÈRE, A. BEZEAUD, M.-C. GUILLIN, 2001, 400 pages.

*Néphrologie et troubles hydro-électrolytiques*, par A. KANFER, O. KOURILSKY, M.-N. PERALDI, 2001, 400 pages.

*Économie de la santé*, par A. BERESNIAK, G. DURU, 2001, 224 pages.

*Sécurité sociale*, par L. DALIGAND et coll., 2001, 224 pages.

*Immunologie générale*, par P. LETONTURIER, 2001, 192 pages.

Autres ouvrages :

*Cytokines et médecine interne*, par P. GALANAUD, D. EMILE. 1997, 272 pages.



# ***Médecine interne***

*B. Devulder*

*P.-Y. Hatron*

*É. Hachulla*

** MASSON**



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ».

Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recul, sont passibles de poursuites.

Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 76006 Paris Tél. 01 41 07 47 70.

*Maquette intérieure : Christian Blangez*

#### Avertissement

Les DCI sont en caractères droits minuscules.

Les marques déposées sont en caractères italiques, commençant par une majuscule.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© Masson, Paris, 2002

ISBN : 2-225-85648-6

# Préface

Les éditions Masson nous proposent un abrégé de *Médecine interne* sous la plume de trois internistes lillois qui comptent parmi les ténors de cette discipline : Bernard Devulder et ses élèves, Pierre-Yves Hatron et Éric Hachulla. Ils se sont entourés d'autres collègues aussi valeureux, internistes ou spécialistes d'autres disciplines, comme René-Marc Flipo, Frédéric Piette ou Lionel Prin.

Il s'agit en réalité d'une nouvelle version totalement remaniée d'un ancien abrégé qui avait été édité et réédité quatre fois depuis 1986, ce qui témoignait déjà d'un franc succès. Réactualiser et moderniser des données datant de plus de 15 ans, c'était une nécessité puisqu'il est couramment admis que la demi-vie des connaissances médicales est de l'ordre de 5 ans.

Le terme d'« abrégé » peut prêter à confusion : qu'on ne s' imagine pas un condensé en quelques dizaines de pages d'une discipline aussi riche et polymorphe que la médecine interne. Cet abrégé, même limité aux aspects essentiels et aux données fondamentales de notre spécialité, comporte plus de 400 pages. C'est dire que le lecteur n'y trouvera pas qu'une énumération sèche, aride ou squelettique de pathologies diverses pouvant tout au plus servir d'aide-mémoire « pense-bête », fonction dévolue à diverses publications du type « dictionnaire médical » qui rendent, certes, un service spécifique mais ne peuvent avoir la prétention de rivaliser avec les traités de médecine.

Il persistait précisément une lacune à combler entre traités et dictionnaires : c'est cette place qui revient aux « Abrégés de médecine ». Ils doivent comporter des développements suffisants pour qu'on y trouve des données physiopathologiques et pathogéniques indispensables à la compréhension des maladies et à l'approfondissement de nos connaissances.

Enrichir le texte sans l'alourdir, grâce à l'utilisation de schémas ou de tableaux, répondait à une nécessité et à un objectif parfaitement réalisé : cette technique permet en effet d'être relativement complet, voire exhaustif et d'apporter au lecteur toutes les données utiles à l'établissement du diagnostic et au choix du traitement. Cependant, vouloir enfermer dans un abrégé, même dans une conception élargie, toute la médecine interne était un défi impossible à relever. C'est pourquoi les auteurs ne sont pas tombés dans ce piège et se sont volontairement limités aux aspects les plus originaux de la médecine interne : les grands syndromes – œdèmes, fièvres au long cours, vitesse de sédimentation élevée, acrosyndromes, etc. – ; la pathologie systémique : connectivites, vascularites, sarcoïdose, maladie de Behçet, pathologies rhumatologiques, hépatiques, métaboliques, syndromes paranéoplasiques, etc. ; les grandes thérapeutiques couramment utilisées en médecine interne : corticothérapie, anti-inflammatoires, immunosuppresseurs, immunoglobulines polyvalentes, etc.

Cet aspect apparemment « réducteur » de la médecine interne ne répond évidemment pas dans l'esprit des auteurs à une amputation de notre discipline retranchée en quelque sorte dans le pré carré des maladies de système et de l'auto-immunité. Ces pathologies complexes, spectaculaires, stimulant la réflexion et la recherche, débordant la médecine d'organes, ne représentent que la façade, l'étendard de la

médecine interne : elles ne sont que la partie émergée de l'iceberg car notre discipline comporte un domaine beaucoup plus vaste et surtout une conception plus globale, celle de la prise en charge du patient dans son ensemble, avec toute la richesse de sa personnalité, de sa génétique, de son environnement familial et socio-professionnel. Aucun des grands domaines de la médecine : des maladies infectieuses au diabète, aux dyslipidémies et aux maladies métaboliques, de la pneumologie et de la cardiologie quotidienne aux pathologies digestives, rhumatologiques et hématologiques, n'échappe à l'exercice de l'interniste, qui n'a certes pas la prétention d'être aussi « pointu » que le spécialiste mais se doit d'avoir un niveau de connaissances théoriques et d'exercice pratique suffisant pour intégrer dans sa réflexion toutes les données utiles à une synthèse équilibrée, à l'établissement d'un programme d'investigations rationnel et économiquement acceptable, à la mise en route enfin d'un traitement adapté.

Ces truismes méritaient d'être rappelés pour ne pas jeter la confusion et le doute dans l'esprit d'un lecteur non averti.

Il est évident que l'objectif d'un abrégé n'était pas de couvrir l'ensemble des pathologies courantes et de la médecine d'organes, même si celles-ci représentent les 4/5<sup>e</sup> de l'exercice de la majorité des internistes. Ce n'était pas non plus un exposé des maladies orphelines dont la multiplicité contraste avec la rareté. D'autres ouvrages leur sont consacrés. Il était plus utile et divertissant d'adjoindre à cet abrégé une série de cas cliniques brièvement exposés illustrant la démarche diagnostique à adopter. Ces cas concrets judicieusement choisis complètent de façon originale cet abrégé de *Médecine interne*, ainsi qu'un remarquable cahier iconographique.

Nous espérons donc que les lecteurs lui accorderont l'audience qu'il mérite. À l'heure d'Internet et de l'inflation de l'informatique, le livre classique garde l'avantage de la rapidité d'accès et de l'accessibilité immédiate à des données synthétiques : il suffit de 10 secondes pour prendre un livre sur une étagère et en moins d'une minute, on peut feuilleter les quelques pages consacrées à une maladie pour y rechercher les deux ou trois détails qu'on a envie de contrôler ou de noter sur un tableau récapitulatif, tel anticorps, tel marqueur biologique, tel médicament...

La complémentarité exemplaire entre le livre et les moyens modernes d'information est parfaitement illustrée par un ouvrage comme l'abrégé de *Médecine interne* dont cette édition moderne s'inscrit très bien dans le contexte scientifique du début du 3<sup>e</sup> millénaire.

Professeur Pierre GODEAU

# Table des matières

|                                      |          |
|--------------------------------------|----------|
| <b>Préface du Pr P. Godeau</b> ..... | <b>V</b> |
|--------------------------------------|----------|

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>Remerciements</b> ..... | <b>XV</b> |
|----------------------------|-----------|

*Connaissances*

## Médecine interne

*Connaissances*

### I. Les grands syndromes

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>► Fièvres au long cours</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>5</b>  |
| Physiopathologie (5). Fièvres psychogènes et absence de fièvre (7). Fièvres prolongées et infections (8). Fièvres paranéoplasiques (16). Fièvre des maladies inflammatoires (17). Fièvres périodiques (19). Fièvres d'origine indéterminée (19).                                                                                |           |
| <b>► Vitesse de sédimentation élevée : conduite à tenir</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>21</b> |
| VS normale et variations non inflammatoires (21). VS élevée inexpliquée (23).                                                                                                                                                                                                                                                   |           |
| <b>► Diagnostic d'un acrosyndrome vasculaire paroxystique</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>27</b> |
| Phénomène de Raynaud (27). Principes thérapeutiques (30). Érythralgie (ou érythromélie) (31).                                                                                                                                                                                                                                   |           |
| <b>► Diagnostic des œdèmes</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>33</b> |
| Physiopathologie (33). Manifestations cliniques (35). Étiologies (36). Traitement des œdèmes (39).                                                                                                                                                                                                                              |           |
| <b>► Diagnostic d'une hyperéosinophilie</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>41</b> |
| Mécanismes de l'hyperéosinophilie (41). Hyperéosinophilies parasitaires (42). Hyperéosinophilies et allergie (45). Hyperéosinophilies et médicaments (45). Hyperéosinophilies et oncologie (46). Hyperéosinophilies et signes focalisés (47). Syndrome d'hyperéosinophilie essentielle (SHE) (49). Conclusion (49).             |           |
| <b>► Thrombose veineuse profonde et thrombose récidivante</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |           |
| <b>    Démarche diagnostique</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>51</b> |
| Définition (51). Épidémiologie (51). Reconnaître et diagnostiquer les thromboses veineuses profondes (52). Étiologie (54). Anomalies constitutionnelles et acquises de l'hémostase responsables de thrombose (54). Anomalies acquises de l'hémostase à l'origine de thromboses veineuses profondes (56). Pour la pratique (57). |           |
| <b>► Polyarthrite débutante</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>59</b> |
| Démarche diagnostique (59). Principales étiologies (61).                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>► Diagnostic d'un purpura vasculaire</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>65</b>  |
| Définition (65). Classification des purpuras vasculaires (65). Aspects histologiques (66). Étiologie des purpuras vasculaires (66). Traitement des purpuras vasculaires (70).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |
| <b>► Myalgies et fatigabilité musculaire à l'effort</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>71</b>  |
| Éliminer par l'interrogatoire une atteinte musculaire médicamenteuse ou toxique (71). S'assurer de l'absence d'endocrinopathie (72). Savoir reconnaître les myopathies inflammatoires, infectieuses ou post-infectieuses (73). Concept de syndrome d'intolérance musculaire à l'effort (73).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |
| <i>Connaissances</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| <b>II. Les pathologies systémiques</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |
| <b>► Aide du laboratoire d'immunologie au diagnostic des maladies auto-immunes</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>77</b>  |
| Qu'appelle-t-on marqueur biologique d'auto-immunité ? (79). Quand prescrire la recherche de marqueurs biologiques d'auto-immunité ? (80). Comment interpréter les résultats de la recherche des marqueurs biologiques d'auto-immunité ? (83). Méthodes d'exploration en auto-immunité : avantages et limites (83). Conclusion (86).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |
| <b>► Connectivites</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>87</b>  |
| <b>Lupus érythémateux aigu disséminé</b> (87). Manifestations cliniques (87). Signes biologiques (95). Évolution et complications (97). Formes étiologiques (98). Associations morbides (98). Diagnostic positif (99). Diagnostic différentiel (99). Traitement (100). <b>Syndrome des anti-phospholipides</b> (102). Manifestations cliniques (103). Diagnostic (106). Traitements (107). <b>Sclérodermies</b> (108). Épidémiologie (108). Physiopathologie (108). Classification des sclérodermies (109). Manifestations cliniques des sclérodermies systémiques (110). diagnostic (112). Diagnostic différentiel (113). Formes cliniques et associations (113). Évolution et pronostic (113). Traitement (113). <b>Myopathies inflammatoires</b> (115). Épidémiologie (115). Physiopathologie (115). Clinique (115). Éléments du diagnostic (118). Diagnostic différentiel (119). Pronostic (120). Traitement (120). <b>Syndrome de Gougerot-Sjögren</b> (122). Syndrome de Gougerot-Sjögren primitif (122). Syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire (128). <b>Syndromes de chevauchement et connectivites indifférenciées</b> (131). Connectivite mixte ou syndrome de Sharp (131). Autres syndromes de chevauchement (133). <b>Syndrome de Shulman (fasciite avec éosinophilie)</b> (134). Épidémiologie (134). Pathogénie (134). Manifestations cliniques (134). Éléments du diagnostic (135). Pronostic (136). Nosologie (136). Traitement (136). |            |
| <b>► Vascularites</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>139</b> |
| <b>Classification</b> (139). <b>Périartérite noueuse et polyangéite microscopique</b> (142). Épidémiologie (142). Aspects anatomopathologiques (142). Clinique (143). Signes biologiques (144). Diagnostic (144). Cas particulier de la micro-polyangéite (145). Pronostic et traitement (147). Traitement de la PAN en l'absence d'antigène HBs (147). Traitement de la PAN avec virus de l'hépatite B ou associée à un autre virus (148). Définition (150). Épidémiologie (150). Aspects anatomopathologiques (150). Clinique (151). <b>Syndrome de Churg et Strauss</b> (150). Signes biologiques (152). Diagnostic (152). Pronostic et traitement (154). <b>Granulomatose de Wegener</b> (155). Définition (155). Épidémiologie (155). Aspects anatomopathologiques (155). Clinique (156). Signes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |



biologiques (158). Diagnostic (159). Pronostic et traitement (160). **Vascularites d'hypersensibilité leucocytoclasiques** (162). Définition (162). Vascularite d'hypersensibilité médicamenteuse, infectieuse ou toxique (162). Purpura des cryoglobulinémies (163). Purpura hyperglobulinémique de Waldenström (164). Purpura des cancers (165). Purpura des connectivites (165). Purpura des vascularites systémiques (165). Traitement (166). **Purpura rhumatoïde** (167). Manifestations cliniques (167). Examens complémentaires (168). Évolution (168). Traitement (169). **Syndrome de Cogan** (170). Manifestations cliniques (170). Signes biologiques (172). Diagnostic différentiel (172). Traitement (172). **Maladie de Horton** (173). Manifestations cliniques (173). Signes biologiques (174). Complications ischémiques (175). Formes cliniques (176). Éléments du diagnostic (176). Traitement (177). **Maladie de Takayasu** (179). Pathogénie (179). Manifestations cliniques (180). Biologie (181). Radiologie (181). Anatomopathologie (181). diagnostic (182). Diagnostic différentiel (182). Traitement (183). **Maladie de Buerger** (184). Aspects cliniques (184). Évolution (185). Diagnostic différentiel (185). Étiopathogénie (186). Traitement (186).

## ■ **Maladie de Behçet** ..... 187

Épidémiologie (187). Clinique (187). Biologie (191). Diagnostic différentiel (191). Traitement local (191). Traitement général (191).

## ■ **Sarcoïdose systémique** ..... 193

Circonstances de découverte (193). Manifestations médiastino-pulmonaires (194). Manifestations extrathoraciques (195). Éléments du diagnostic (198). Évolution et pronostic (198). Traitement (199).

## ■ **Les mastocytoses** ..... 201

Épidémiologie (202). Clinique (202). Anomalies biologiques (204). Diagnostic positif (204). Classification des mastocytoses (205). Évolution et pronostic (206). Traitement (206).

## Cahier couleur

## ■ **Les histiocytoses** ..... 209

Physiopathologie (209). Classification (210). Histiocytoses non langerhansien-nes (210). Histiocytoses langerhansien-nes (211).

## ■ **Pathologies systémiques rhumatologiques** ..... 215

**Maladie de Still de l'adulte** (215). Épidémiologie (215). Physiopathologie (215). Clinique (216). Signes biologiques (217). Critères diagnostiques (217). Formes cliniques (218). Traitement (219). **Spondylarthropathies** (220). Spondylarthrite ankylosante (222). Arthrites réactionnelles (224). Rhumatisme psoriasique (226). **Polyarthrite rhumatoïde** (228). Épidémiologie (228). Clinique (228). Biologie (230). Diagnostic positif (233). Diagnostic différentiel (233). Évolution. Facteurs pronostiques (233). Traitement (234). **Arthrites microcristal-lines** (236). La goutte (236). La chondrocalcinose articulaire (240).

## ■ **Polychondrite atrophante** ..... 243

Épidémiologie (243). Manifestations cliniques (243). Examens complémentaires (245). Évolution et pronostic (245). Diagnostic (245). Physiopathologie (245). Traitement (246).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>■ Fièvres périodiques</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>247</b> |
| Maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale (248). TRAPS (249).<br>Syndrome d'hyper-IgD (250). Syndrome de Marchall (250). Syndrome de<br>Muckle et Wells (251). Divers (251).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |
| <b>■ Pathologies infectieuses systémiques</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>253</b> |
| <b>Endocardite infectieuse</b> (253). Pathogénie (253). Facteurs immunologiques<br>(253). Clinique (254). Diagnostic (254). <b>Maladie de Whipple</b> (255). Épidémiologie<br>(255). Étiologie et pathogénie (255). Manifestations cliniques (255). Diagnostic<br>(256). Traitement et évolution (256). <b>Maladie de Lyme</b> (257). Étiologie et patho-<br>génie (257). Clinique (257). Diagnostic biologique (258). Traitement (258). <b>Vascu-<br/>larites infectieuses</b> (259). Vascularite des vaisseaux de petit calibre (259).<br>Vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibres (260). Vascularites primitives<br>et secondaires des gros vaisseaux (261). <b>Manifestations systémiques du virus de<br/>l'immunodéficience humaine</b> (262). Manifestations rhumatologiques (262). Poly-<br>myosite (262). Syndrome sec (262). Lupus (263). Vascularites (263). Anomalies<br>immunologiques biologiques (263). Atteinte hématologique (263). Atteinte rénale<br>(264). Anomalies métaboliques secondaires aux traitements antiviraux (264).<br><b>Manifestations extrahépatiques de l'hépatite C</b> (265). Cryoglobulinémies mixtes<br>(265). Production d'autoanticorps (265). Manifestations cutanées (265). Néphro-<br>pathies glomérulaires (266). Syndrome sec (266). Manifestations rhumatologiques<br>(266). Vascularite systémique (266). Thyroïdites auto-immunes (266). Thrombopé-<br>nie (266). Lymphomes (266). Autres (267). Conclusion (267). <b>Syndrome d'acti-<br/>vation macrophagique et syndrome hémophagocytaire</b> (268). Signes cliniques<br>(268). Signes biologiques (268). Anomalies histologiques (268). Étiologies (269).<br>Évolution et traitement du syndrome hémophagocytaire (269). Conclusion (270). |            |
| <b>■ Maladies de surcharge</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>271</b> |
| <b>Amyloses</b> (271). Physiopathologie (271). Présentations cliniques et formes topo-<br>graphiques (273). Diagnostic (276). <b>Hémochromatose génétique</b> (281). Clini-<br>que (281). Biologie (282). Génétique (283). Quantification de la surcharge en fer<br>(283). Surcharges en fer non hémochromatosiques (284). Traitement (285).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |
| <b>■ Maladies métaboliques</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>287</b> |
| <b>Porphyries</b> (287). Porphyrie aiguë intermittente (288). Porphyrie cutanée tardive<br>(290). Porphyrie variegata (291). Coproporphyrine héréditaire (291). Maladie de<br>Günther (291). Protoporphyrine érythro-hépatique (292). Physiopathologie (292).<br>Traitement des porphyries (292). <b>Maladie de Wilson</b> (294). Signes évocateurs<br>du diagnostic (294). Biologie (295). Imagerie (295). Anatomopathologie (295).<br>Pathogénie (296). Traitement (296). Conclusion (297).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |
| <b>■ Pathologies hépatiques systémiques</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>299</b> |
| <b>Hépatite auto-immune</b> (299). Clinique (299). Biologie (299). Histologie (300).<br>Classification (300). Pathogénie (300). Syndromes de chevauchement ( <i>overlap<br/>syndrome</i> ) (300). Évolution (301). Traitement (301). <b>Cirrhose biliaire primitive</b><br>(304). Épidémiologie (304). Signes évocateurs du diagnostic (304). Biologie<br>(305). Imagerie (305). Anatomopathologie (305). Maladies associées (306).<br>formes compliquées (306). diagnostic différentiel (306). Pronostic (307). Patho-<br>génie (307). Traitement (307). <b>Hépatite granulomateuse</b> (309). Clinique<br>(309). Anatomopathologie (309). Sélection de quelques granulomatoses hépa-<br>tiques (310). Recommandations pour l'évaluation pathologique des GH (312).<br>Traitement (312). <b>Cholangite sclérosante primitive</b> (313). Épidémiologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| (313). Signes évocateurs de diagnostic (313). Biologie (314). Imagerie (314). Anatomopathologie (314). Aspects particuliers (315). Diagnostic différentiel (315). Pronostic (315). Pathogénie (316). Traitement (316).                                                                                                                                                                                         |            |
| <b>► Les neurocristopathies ou syndromes neurocutanés .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>317</b> |
| Neurofibromatose 1 (317). Sclérose tubéreuse de Bourneville (323). Angiomatose de Sturge-Weber (326).                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
| <b>► Maladies héréditaires du tissu élastique .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>331</b> |
| Syndromes d'Ehlers-Danlos (331). Pseudo-xanthome élastique (332). Syndrome de Marfan (333).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |
| <b>► Maladie de Rendu-Osler .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>337</b> |
| Définition et épidémiologie (337). Génétique (337). Quand faut-il évoquer le diagnostic ? (338). Comment faire le diagnostic ? (340). Comment faire le pronostic ? Quels sont les facteurs de sévérité ? (341). Comment contrôler l'évolution, mener la surveillance et le traitement ? (341).                                                                                                                 |            |
| <b>► Les syndromes paranéoplasiques .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>345</b> |
| Syndromes paranéoplasiques endocriniens (345). Syndromes paranéoplasiques neuromusculaires. Atteintes du système nerveux central (347). Syndromes paranéoplasiques oculaires (351). Manifestations paranéoplasiques cutanées (351). Syndromes paranéoplasiques rénaux (355). Manifestations hématologiques (356). Manifestations rhumatismales et systémiques et cancer (357). Manifestations générales (359). |            |
| <b>► Déficits immunitaires congénitaux révélés à l'âge adulte et pathologies systémiques associées .....</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>361</b> |
| Rappel des propriétés du complément (361). Hypocomplémentémies primitives (364). Déficit en inhibiteur de la C1 estérase : l'angioedème (367). À retenir (368).                                                                                                                                                                                                                                                |            |

## Connaissances

### III. Les grandes thérapeutiques en médecine interne

|                                                                                                                                                                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>► Corticothérapie par voie générale .....</b>                                                                                                                                                                                                            | <b>371</b> |
| Les corticoïdes au cours des différentes périodes de la vie (375). Ostéoporose cortisonique (376). Bolus de corticoïdes (377).                                                                                                                              |            |
| <b>► Immuno-suppresseurs .....</b>                                                                                                                                                                                                                          | <b>381</b> |
| Le cyclophosphamide (381). Le méthotrexate (384). L'azathioprine (385). La ciclosporine (386). Les infections lors de traitements immunosuppresseurs en médecine interne (388).                                                                             |            |
| <b>► Anti-inflammatoires non stéroïdiens .....</b>                                                                                                                                                                                                          | <b>391</b> |
| Mécanismes d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (391). Les classes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (392). Modes d'administration (394). Effets indésirables (394). Interactions médicamenteuses (395). La prescription en pratique (396). |            |

|                                                                                                                                                                                              |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>► Immunoglobulines polyvalentes .....</b>                                                                                                                                                 | <b>397</b> |
| Indication des immunoglobulines dans les déficits de l'immunité humorale (398). Indication des immunoglobulines dans les maladies auto-immunes (399). Tolérance et effets secondaires (400). |            |
| <b>► Traitements en cours d'évaluation .....</b>                                                                                                                                             | <b>403</b> |
| <b>Autogreffe de moelle (403). Anti-TNF (405). Infliximab (405). Etanercept (405).</b>                                                                                                       |            |
| <i>Pratique</i>                                                                                                                                                                              |            |
| <b>Diagnostique de médecine interne</b>                                                                                                                                                      |            |
| <b>► Cas cliniques : n° 1 à 25 .....</b>                                                                                                                                                     | <b>409</b> |
| <b>► Cas cliniques : les réponses .....</b>                                                                                                                                                  | <b>423</b> |
| <b>Index .....</b>                                                                                                                                                                           | <b>435</b> |

# Remerciements

Le professeur Bernard Devulder, coordinateur de cet ouvrage, et les professeurs Pierre-Yves Hatron et Éric Hachulla, coauteurs principaux, remercient très vivement leurs collègues spécialistes de médecine interne ou d'autres disciplines qui, sollicités en raison de leur compétence et de leur notoriété, ont accepté de rédiger certains chapitres de cet abrégé de *Médecine interne* ou de collaborer à leur rédaction :

Valérie CANVA-DELCAMBRE  
Thierry CARDON  
Jean-Christophe CUVELLIER  
Emmanuel DELAPORTE  
Claire DE SÈZE  
Sylvain DUBUCQUOI  
René-Marc FLIPO  
Thierry GÉNÉREAU  
Mohamed HEBBAR  
Ulrique MICHON-PASTUREL  
Jean-Claude PARIS  
Nicolas PENEL  
Frédéric PIETTE  
Lionel PRIN  
Viviane QUEYREL  
Anne-Sophie ROUMIER  
Magali SÉGARD  
Elisabeth SOLAU  
Delphine STAUMONT-SALLÉ  
Louis VALLÉE  
Benoît WALLAERT

*Connaissances*

***Médecine interne***



*Connaissances*

***I. Les grands  
syndromes***



# Fièvres au long cours

ÉRIC HACHULLA, NICOLAS PENEL

- PHYSIOPATHOLOGIE
- FIÈVRES PSYCHOGÈNES ET ABSENCE DE FIÈVRE
- FIÈVRES PROLONGÉES ET INFECTIONS
- FIÈVRES PARANÉOPLASIQUES
- FIÈVRES DES MALADIES INFLAMMATOIRES
- FIÈVRES PÉRIODIQUES
- FIÈVRES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE

La fièvre est une réponse physiologique à la maladie, connue depuis Hippocrate. La réponse fébrile entraîne d'une part l'augmentation de la température du corps, médiée par des cytokines, mais permet aussi la synthèse de protéines de la phase aiguë de l'inflammation et l'activation du système endocrinien. Si la définition clinique de la fièvre est une augmentation de la température corporelle au-dessus de la normale (température au repos mesurée par voie rectale  $> 37^{\circ}5$  C le matin et  $> 38$  °C le soir), elle n'est pourtant qu'un des aspects de la réponse fébrile qui s'accompagne souvent de myalgies, d'arthralgies, d'anorexie ou de somnolence.

## ■ PHYSIOPATHOLOGIE

### ■ Mécanismes d'induction de la fièvre

Le contrôle de la température corporelle est assuré par l'hypothalamus, qui régule de nombreuses fonctions, telles le sommeil, et sécrète de nombreux facteurs neuro-endocrines. L'hypothalamus antérieur contient des neurones thermosensibles, sensibles à la température sanguine ou en connexion avec des thermorécepteurs périphériques, permettant ainsi un très haut degré de régulation de la température corporelle.

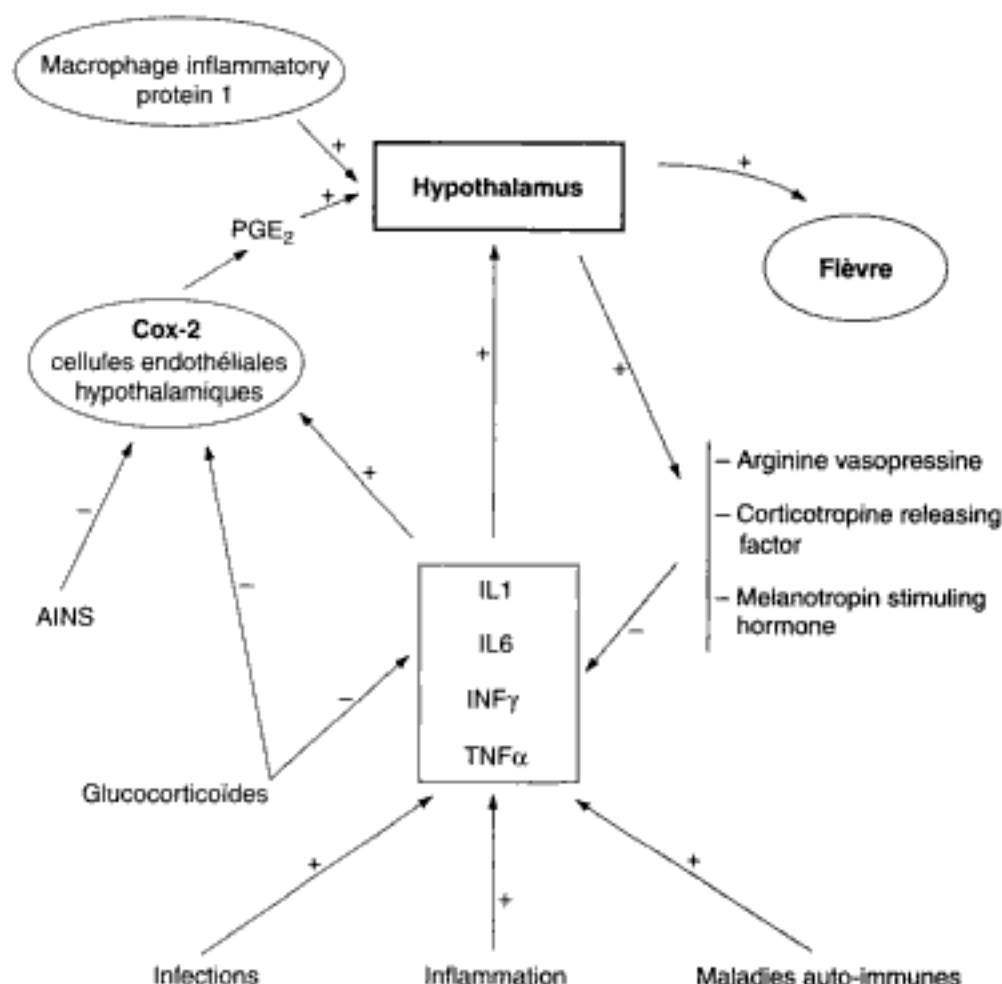
L'induction de la fièvre peut s'effectuer selon deux voies, prostaglandines-indépendante ou prostaglandines-dépendante.

– La **voie prostaglandines-indépendante** est médiée par la MIP-1 (*macrophage inflammatory protein 1*) qui est sécrétée en réponse aux endotoxines, traverse la barrière hémato-encéphalique, agissant ainsi directement sur les centres de thermorégulation, et n'est pas inhibée par les inhibiteurs de la cyclooxygénase.

– La **voie prostaglandines-dépendante** est représentée principalement par la prostaglandine E2 (PGE2) via la cyclooxygénase 2 des cellules endothéliales de l'hypothalamus. En effet, l'étape importante de l'induction de la fièvre est liée à l'augmentation de la synthèse de métabolites de l'acide arachidonique, principalement la PGE2. L'injection de PGE2 dans l'hypothalamus induit en quelques minutes une fièvre et la libération de pyrogènes endogènes

tels que IL1, IL6, TNF $\alpha$ , et l'IFN qui stimule la production de PGE2. Ainsi, la réponse fébrile est initiée par la production et la sécrétion de pyrogènes endogènes, les cytokines, notamment IL1, IL6, TNF $\alpha$  et IFN, au cours d'une infection, d'une inflammation ou d'une maladie auto-immune (figure I.1.I).

► **Fig. I.1.1.** Physiopathologie de la fièvre. ►



## ► Régulation de la réponse fébrile

L'hypothalamus sécrète de manière physiologique des facteurs neuro-endocrines, l'hormone IFN $\alpha$ -melanotropin-stimulating, l'arginine vasopressine, l'hormone corticotropin-releasing, capables d'inhiber la synthèse des pyrogènes endogènes et donc la synthèse de la PGE2.

## ► À quoi sert la fièvre ?

La croissance et la virulence de certaines bactéries sont altérées lorsque la température augmente. Le pneumocoque de type 3 peut être lysé par une température de 41 °C. La fièvre aide l'organisme à lutter contre l'infection en augmentant la phagocytose et la bactéricidie des polynucléaires neutrophiles, et l'effet cytotoxique des lymphocytes. Mais la fièvre augmente les besoins en oxygène et le métabolisme de base, réduit le niveau de vigilance et peut favoriser les convulsions chez certains enfants prédisposés.

En thérapeutique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse de PGE2, tout comme les glucocorticoïdes qui, en plus, inhibent la production des pyrogènes endogènes. Si les antipyrétiques suppriment les signes qui accompagnent la fièvre (myalgies, céphalées), en dehors de certaines situations

(température > 41 °C, grossesse, nourrisson, insuffisances cardiaque et respiratoire), il est probable que la fièvre soit utile, surtout au cours des infections. Traiter la fièvre de manière irrationnelle risque aussi de masquer des informations utiles apportées par l'évolution spontanée de la courbe thermique.

## FIÈVRES PSYCHOGÈNES ET ABSENCE DE FIÈVRE

### ► *L'hyperpyrexie habituelle*

La température, régulière ou intermittente, oscille entre 37 °C et 38 °C, avec un maximum vespéral, en disparaissant parfois le matin. Elle peut évoluer pendant des années.

Cette hyperpyrexie habituelle s'observe surtout chez des femmes jeunes se plaignant de manifestations névrotiques (asthénie, céphalées, troubles intestinaux).

La température normale de ces sujets se situe à un niveau supérieur.

Le diagnostic de ce syndrome ne peut être fait qu'après une période d'observation suffisante.

### ► *La fièvre simulée*

L'étude de la personnalité et du terrain permet de la suspecter.

### ► *L'obsédé du thermomètre*

Suite à un épisode fébrile authentique, le sujet se sent toujours fébrile et multiplie les prises de la température, souvent dans des conditions aberrantes. Il se présente la plupart du temps avec des relevés biquotidiens de température depuis des semaines ou des mois.

– L'hypochondriaque : l'élévation thermique, souvent modérée et peu spectaculaire, n'est pas présentée au premier plan et n'est pas isolée.

– L'hystérique : la température est volontiers surprenante et souvent isolée, encore qu'elle puisse s'accompagner de signes fonctionnels variés.

### ► *La thermopathomimie*

Il s'agit souvent d'un enfant recherchant des bénéfices secondaires. De nombreux artifices peuvent permettre d'augmenter délibérément la température : flamme, lampe, friction sur les draps, contractions répétées du sphincter anal, etc.

Différents indices permettent de démasquer la supercherie :

- dissociation entre le pouls et la température ;
- absence de variation nycthémérale, de frissons, de sudation lors de la déferescence thermique ;
- fièvre trop élevée (supérieure à 41 °C) ;
- normalisation de la température si quelqu'un reste au pied du lit pendant la prise thermique (utilisation du thermomètre chimique ou électronique buccal à lecture rapide) ;
- normalité de la température des urines prise lors de la miction.

### ► *Les thermopathopsychoses*

Il s'agit généralement de sujets exerçant une profession paramédicale ou médicale. Les modalités employées tournent autour de l'auto-inoculation de pyrogènes

ou de substances septiques. Il s'agit là d'un début d'autodestruction ou équivalent suicidaire.

Infirmer la réalité d'une fièvre prolongée peut parfois être difficile sans envisager une hospitalisation pour observation.

## ► Les hyperthermies

Certains dérèglements de la thermorégulation peuvent aboutir à des hyperthermies qui s'opposent aux fièvres par le caractère anormal de la réponse homéostatique (Tableau I.1.I).

**Tableau I.1.I** Causes des hyperthermies

### **Production excessive de chaleur**

- Hyperthermie d'effort
- Coup de chaleur
- Syndrome d'hyperthermie maligne
- Syndrome malin des neuroleptiques
- Catatonie
- Thyrotoxicose
- Phéochromocytome
- Intoxications salicylées
- Abus de cocaïne ou d'amphétamines
- *Delirium tremens*
- État de mal épileptique
- Tétanos généralisé

### **Diminution d'évacuation de la chaleur**

- Coup de chaleur
- Déshydratation
- Habillage excessif
- Syndrome dysautonomique
- Utilisation d'agents anticholinergiques
- Syndrome malin des neuroleptiques

### **Dysfonctionnements hypothalamiques**

- Syndrome malin des neuroleptiques
- Accident vasculaire cérébral
- Encéphalite
- Sarcoidose et affections granulomateuses
- Traumatismes

## ► FIÈVRES PROLONGÉES ET INFECTIONS

### ► Abord diagnostique

La fièvre prolongée de l'immunocompétent nécessite une enquête étiologique complexe. Les causes sont innombrables. Dans les grandes séries, les étiologies se répartissent de la manière suivante : 40 % d'infections, 20 % de fièvres paraneoplasiques, 15 % des maladies systémiques (connectivites, vascularites et granulomatoses). Toutefois, l'usage plus large de l'échographie abdominale et de la tomodensitométrie thoracique et abdominopelvienne permet le diagnostic plus précoce des lésions tumorales.

Cette situation exclut par définition le problème des infections nosocomiales fébriles, la fièvre au retour des pays tropicaux, la fièvre du sujet infecté par le VIH et les épisodes de neutropénies fébriles.

Avant d'initier un bilan exhaustif et fastidieux pour le patient, il faut réaliser un interrogatoire et un examen clinique minutieux. Il convient d'évoquer :

- la fièvre d'effort (prise de température après 20 minutes de repos),
- le sus-décalage thermique de la phase lutéale,
- la fièvre des mâcheurs de chewing-gum,
- la thermopathomimie,
- les dysrégulations thermiques autonomes (Tableau I.1.II),
- les fièvres médicamenteuses (Tableau I.1.III).

**Tableau I.1.II** Diagnostic des dysrégulations thermiques autonomes

|                    | <b>Dysrégulations thermiques autonomes</b>                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Suspicion          | <ul style="list-style-type: none"> <li>– femme jeune</li> <li>– terrain anxiodépressif</li> <li>– examen clinique normal, pas de syndrome biologique inflammatoire associé</li> <li>– insensibilité au paracétamol</li> </ul> |
| Diagnostic positif | <ul style="list-style-type: none"> <li>– authentique hyperthermie contrôlée</li> <li>– sensibilité aux anxiolytiques et antidépresseurs</li> </ul>                                                                            |

**Tableau I.1.III** Fièvres médicamenteuses

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Trois mécanismes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– effet pyrogène direct</li> <li>– perturbation du centre hypothalamique de la thermorégulation</li> <li>– mécanismes immuno-allergologiques</li> <li>– terrain atopique</li> <li>– survenue précoce par rapport à l'introduction du médicament</li> <li>– fièvre de bonne tolérance clinique</li> <li>– bradycardie relative</li> <li>– signes associés</li> <li>– éosinophilie</li> <li>– résolution de la fièvre en 1 à 3 jours après l'arrêt du médicament</li> </ul> <p>(sauf mécanisme auto-immun ou granulomateuse associée)</p> |
| <p>Antibiotiques et anti-infectieux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– bêta-lactamines</li> <li>– macrolides</li> <li>– tétracyclines</li> <li>– sulfamides</li> <li>– isoniazide</li> <li>– rifampicine...</li> </ul> <p>Anticancéreux</p> <p>Psychotropes et neuroleptiques</p> <p>AINS-aspirine</p> <p>Progestatifs</p> <p>Autres</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Allopurinol</li> <li>– AVK</li> <li>– Métoclopramide</li> <li>– Cimétidine</li> <li>– IEC</li> <li>– Cordarone...</li> </ul>                                                                                 |

Avant tout, il est nécessaire d'éliminer une fièvre infectieuse (Tableau I.1.IV), notamment curable (bactérienne, virale, fongique ou parasitaire). Plus la fièvre est prolongée, moins l'étiologie infectieuse est probable, à trois exceptions près : tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire, infection à VIH et endocardite subaiguë. Ce dernier diagnostic constitue le piège le plus classique ; il convient de réaliser précocement une échocardiographie transœsophagienne et de ne pas hésiter à la répéter en cas de négativité du bilan.

**Tableau I.1.IV****Pathologies infectieuses à exclure rapidement dans le bilan d'une fièvre prolongée**

| Cause                          | Éléments d'orientation                                                                                                                                                                                                                    | Diagnostic positif                                                                                                |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Septicémie                     |                                                                                                                                                                                                                                           | Hémocultures                                                                                                      |
| Endocardite                    | Geste invasif<br>Souffle, cardiopathie connue                                                                                                                                                                                             | Hémocultures<br>Échocardiographies                                                                                |
| Brucellose aiguë               | Milieu professionnel (vétérinaire, éleveur.)<br>Fièvre récurrente<br>Splénomégalie<br>VS peu accélérée, leucopénie                                                                                                                        | Hémocultures<br>Sérodiagnostic de Wright                                                                          |
| Leptospirose                   | Morsure de rat<br>Fièvre élevée mal tolérée<br>Myalgies diffuses<br>Évolution biphasique                                                                                                                                                  | Hémocultures<br>ECBU sur milieux spéciaux<br>Sérodiagnostic de Petit et Martin                                    |
| Typhoïde                       | Voyages, absence de vaccination<br>Au premier septénaire : constipation, céphalées, insomnie, épistaxis, bradycardie relative<br>Ensuite, diarrhée jus de melon, splénomégalie, angine de Duguet, taches rosées lenticulaires, leucopénie | Hémocultures<br>Sérodiagnostic de Widal (3 <sup>e</sup> semaine)                                                  |
| Légionellose                   | Pneumopathie atypique avec signes extrathoraciques                                                                                                                                                                                        | Immunofluorescence directe sur ECBC<br>Antigénurie                                                                |
| Fièvre Q                       | Contact avec animaux de la ferme ou animaux familiers<br>Fièvre parfois isolée<br>Arthromyalgies<br>Hépatite<br>Pneumopathie<br>Évolution parfois chronique                                                                               | Sérodiagnostic ( <i>Coxiella burnetii</i> )                                                                       |
| Mycoplasma                     | Pneumopathie atypique du sujet jeune                                                                                                                                                                                                      | Sérodiagnostic                                                                                                    |
| Tuberculose pulmonaire commune | Sujet transplanté<br>Contage                                                                                                                                                                                                              | Radiographie de thorax<br>Intradermoréaction tuberculinique<br>ECBC<br>Tubage gastrique                           |
| Miliaire tuberculeuse          | Immunodéprimé, sujet âgé<br>Antécédent personnel ou familial de tuberculose                                                                                                                                                               | Radiographie de thorax, fond d'œil, Intradermoréaction tuberculinique<br>Ponction biopsie hépatique, myéloculture |



suite ►

|                          |                                                                                                                                                                                                       |                                           |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Mononucléose infectieuse | « Kissing disease », sujet jeune<br>Angine, polyadénopathies, splénomégalie<br>Hépatite cytolytique et syndrome mononucléosique<br>Éruption cutanée en cas de prescription d'amoxicilline             | Sérodiagnostic                            |
| Infection à CMV          | Fièvre élevée<br>Polyadénopathies<br>Hépatite cytolytique et syndrome mononucléosique                                                                                                                 | IgM anti-CMV, virémie                     |
| Infection à VIH          | 2 à 6 semaines après le contage                                                                                                                                                                       | Antigénémie P24, sérologie, charge virale |
| Paludisme                | Systématiquement évoqué après séjour en pays d'endémie<br>Fièvre tierce ou quarte<br>Thrombopénie, anémie, hémolyse                                                                                   | Frottis sanguin, goutte épaisse           |
| Toxoplasmose             | Enfant, adolescent, sujet jeune<br>Fièvre élevée bien tolérée, de courte durée<br>Polyadénopathies diffuses, profondes et périphériques<br>Syndrome mononucléosique sans cytolyse hépatique ni angine | Sérodiagnostic                            |

L'aspect de la courbe thermique peut avoir valeur d'orientation diagnostique (Tableau I.1.V), de même que les données de l'hémogramme (Tableau I.1.VI). La stratégie diagnostique devant une fièvre prolongée sans signe d'accompagnement repose sur des examens de première et deuxième intention (Tableau I.1.VII). Toutefois, la reprise régulière de l'interrogatoire et de l'examen clinique est fondamentale.

**Tableau I.1.V** Orientation diagnostique en fonction de l'aspect de la courbe thermique

| Type de courbe                  | Aspect de la courbe                                                                       | Orientation diagnostique                                                                                 |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Récurrente                      | Accès répétés survenant de manière régulière, début et fin brutaux avec apyrexie          | – Paludisme<br>– Sodoku<br>– Leptospirose<br>– Lymphomes...                                              |
| Rémittente                      | Fièvre irrégulière, oscillante avec une température subnormale au matin et élevée le soir | – Paludisme, primo-infection<br>– Suppuration profonde<br>– Tuberculose<br>– Cancer<br>– Collagénoses... |
| Intermittente (pseudo-palustre) | Fièvre avec pics et retour à la normale entre deux pics.                                  | – Paludisme<br>– Pyélonéphrite<br>– Infection des voies biliaires...                                     |
| Hectique                        | Fièvre sans rythme, désarticulée, avec profonde altération de l'état général              | – Septicémies<br>– Cancers...                                                                            |

suite ➤

|            |                                                                                |                                                                                                                                                                 |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| En plateau | Fièvre élevée, stable                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumonie type PFLA</li> <li>- Salmonelloses</li> <li>- Tuberculose</li> <li>- Viroses</li> <li>- Grippe...</li> </ul> |
| Ondulante  | Accès fébriles à début et fin progressifs alternant avec des phases d'apyrexie | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brucellose</li> <li>- Endocardites</li> <li>- Lymphomes</li> </ul>                                                     |

**Tableau I.I.VI**

Orientation diagnostique en fonction des données de l'hémogramme

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polynucléose neutrophile | Infections bactériennes<br>Maladies de système<br>Cancers<br>Goutte, rhumatisme articulaire aigu<br>Nécrose tissulaire...                                                                                                                              |
| Leuconutropénie          | Tuberculose<br>Fièvre typhoïde<br>Paludisme<br>Mononucléose infectieuse<br>Maladie de Hodgkin<br>Lupus systémique                                                                                                                                      |
| Syndrome mononucléosique | Mononucléose infectieuse<br>Toxoplasmose<br>Primo-infection à CMV<br>Autres : rubéole, hépatites virales, infection à VIH, fièvre typhoïde, brucellose, syphilis, rickettsiose, fièvre médicamenteuse (bêta-lactamines, phénylbutazone, hydantoïne...) |
| Éosinophilie             | Parasitoses autochtones (ascaridiose, distomatose, hydatidose, toxoplasmose)<br>Périartérite noueuse et angéite de Churg et Strauss<br>Maladie de Hodgkin<br>Bêta-lactamines                                                                           |
| Polyglobulie             | Cancer du rein                                                                                                                                                                                                                                         |
| Pancytopénie             | Lupus<br>Envahissement médullaire (lymphome, tuberculose...)                                                                                                                                                                                           |
| Hyperlymphocytose        | Hémopathies lymphoïdes chroniques<br>Oreillons, rubéole, rougeole...                                                                                                                                                                                   |

**Tableau I.I.VII**

Examens paracliniques proposés en cas de fièvre prolongée

| Examens de première intention                                                                                                                                                   | Examens de deuxième intention                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hémogramme<br>VS- Fibrinogène- CRP<br>Électrophorèse des protéines sériques<br>TGO- TGP- Phosphatases alcalines- $\gamma$ GT<br>Hémocultures<br>ECBU- Protéinurie des 24 heures | Bilan thyroïdien<br>Complément sérique<br>Recherche de bacilles tuberculeux dans les crachats, urines et tubage gastrique<br>Scanner thoracique<br>Scanner abdomino-pelvien |

suite ►

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IDR tuberculinique<br>Radiographies de sinus<br>Panoramique dentaire<br>Échographie abdominale<br>Échographie cardiaque transthoracique<br>Anticorps antinucléaires<br>Facteur rhumatoïde<br>Sérodiagnostics <ul style="list-style-type: none"> <li>– de Félix et Widal</li> <li>– de Wright</li> <li>– EBV</li> <li>– Toxoplasmose</li> <li>– CMV</li> <li>– VIH</li> <li>– Yersinia</li> <li>– Mycoplasme</li> <li>– Chlamydiae</li> </ul> Virémie CMV<br>Ponction lombaire si doute sur un syndrome méningé | Écho-Doppler veineux des membres inférieurs et scintigraphie de ventilation-perfusion<br>Biopsie d'artère temporale (après 55 ans)<br>Biopsie ostéomédullaire, médullogramme<br>Ponction-biopsie hépatique<br>Scintigraphie au gallium ou aux leucocytes marqués |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Les marqueurs de l'inflammation, notamment la protéine C réactive mais surtout la procalcitonine, peuvent apporter un argument en faveur d'une étiologie bactérienne. Néanmoins ni l'un ni l'autre ne sont spécifiques de cette étiologie ; et leur intérêt diagnostique n'a pas été évalué dans le bilan d'une fièvre prolongée (Tableau I.1.VIII).

**Tableau I.1.VIII** Apport diagnostique des marqueurs de l'inflammation

| Protéine C réactive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Procalcitonine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Protéine de la phase aiguë de l'inflammation (toutes causes d'inflammation, sauf virose)<br>Synthèse hépatique sous la dépendance de l'interleukine 6<br>Temps de doublement du taux sérique : 8 heures<br>Décroissance du taux après 48 h d'antibiothérapie efficace                                                                                                    | Lieu de synthèse non déterminé<br>Cytokines stimulatrices non identifiées<br>Élévation chez certains patients atteints de cancers à composante neuro-endocrine<br>Cinétique non influencée par la corticothérapie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Chez le sujet sain : taux inférieur à 5 mg/L dans 90 % des cas<br>Un taux supérieur à 100 mg/L est associé à une infection bactérienne dans 90 % des cas<br>90 % des patients présentant une infection bactérienne ont un taux de CRP supérieur à 100 mg/L<br>Ne s'élève pas au-delà de 30 mg/L dans les poussées de lupus, sauf en cas d'infection bactérienne associée | Chez le sujet sain : taux inférieur à 0,1 ng/mL<br>Faibles élévations (inférieures à 20 ng/mL) en cas de : <ul style="list-style-type: none"> <li>– lupus érythémateux disséminé</li> <li>– maladie rhumatoïde</li> <li>– infections bactériennes localisées</li> <li>– infection virale</li> <li>– polytraumatisme ou brûlures</li> <li>– nécrose tissulaire (pancréatite)</li> </ul> Élévation majeure (jusqu'à 1 000 ng/mL) en cas de : <ul style="list-style-type: none"> <li>– infection bactérienne sévère ou bactériémie</li> <li>– fungémie</li> </ul> Valeur pronostique du taux de procalcitonine |

Au terme de ces investigations, dans 10 % des cas l'étiologie n'est pas retrouvée. On peut discuter un traitement d'épreuve dans deux situations :

– la forte suspicion clinicoradiologique de tuberculose sans documentation microbiologique ;

– la suspicion de connectivite, avec un traitement par corticothérapie après exclusion d'une infection.

## ► **Principales étiologies bactériennes des fièvres nues prolongées**

### ► **Infections focalisées**

La symptomatologie associée à la fièvre oriente vers l'organe ou l'appareil atteint. Toutefois certaines infections focalisées peuvent se manifester par une fièvre nue (infection dentaire, suppuration bronchopulmonaire sur fausses routes, abcès sous-phréniques après chirurgie abdominale...). Dans ce cas, on peut être orienté par les examens scintigraphiques (scintigraphie au citrate de gallium ou scintigraphie aux leucocytes marqués à l'indium 111).

De manière systématique chez tout patient présentant un matériel étranger (pacemaker, prothèse vasculaire ou cardiaque...), le diagnostic d'infection de matériel prothétique doit être évoqué.

### ► **Tuberculose**

La tuberculose pulmonaire commune pose peu de problèmes diagnostiques. Le diagnostic de la miliaire tuberculeuse peut être plus difficile, en raison du retard radiologique, de la possible négativité de l'intradermo-réaction tuberculinique, de la difficulté de la mise en évidence du germe, nécessitant le recours à la myéloculture, à la ponction biopsie hépatique. La notion de sujet transplanté et/ou immunodéprimé reste fondamentale afin d'orienter vers le diagnostic de tuberculose pulmonaire ou extrathoracique.

Le diagnostic de tuberculose n'est pas toujours évident. Ainsi sur une série de 527 cas authentifiés par autopsie, 21 étaient méconnus du vivant du patient. Tous ces patients étaient fébriles, 75 % d'entre eux avaient plus de 60 ans, tous avaient des antécédents personnels ou familiaux de tuberculose.

### ► **Endocardite**

En présence des notions de gestes invasifs, d'apparition ou de modification d'un souffle, de cardiopathie valvulaire préexistante, le diagnostic d'endocardite est rapidement évoqué. En l'absence d'antibiothérapie préalable, les hémocultures sont souvent positives. Vis-à-vis des végétations, l'échocardiographie transthoracique a une sensibilité et une spécificité de 50 %, l'échocardiographie transœsophagienne de 95 %.

La négativité des hémocultures doit faire rechercher une infection par streptocoque de souche déficiente, par un des germes du groupe HACEK (Haemophilus, Actinobacillus, Actinomycetemcomitans, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella), ou par Legionella, Chlamydiae, Coxiella.

L'endocardite reste un piège diagnostique nécessitant le recours précoce voire la répétition de l'échocardiographie transœsophagienne.

### ► **Septicémies à cocci gram négatif**

D'exceptionnelles septicémies chroniques à méningocoques, notamment à point de départ oro-pharyngé, ont été décrites.

Les septicémies à gonocoques compliquent 1 % des gonococcies, elles peuvent se révéler par une fièvre nue prolongée, les signes associés peuvent être très discrets (pustulose acrale, ténosynovites, polyarthralgies migratrices et fuga-

ces.). La porte d'entrée doit être recherchée par des prélèvements urétraux, rectaux, pharyngés ou cervicovaginaux.

## ► Maladies de griffes du chat

Elle est due habituellement à *Bartonella henselae*. Elle peut se manifester exceptionnellement par une fièvre nue d'une durée maximale de 8 semaines ou associée à des signes aspécifiques comme une asthénie marquée, des myalgies, des arthralgies. La vitesse de sédimentation est augmentée, il existe une hyperleucocytose associée. La mise en évidence de l'agent causal peut être extrêmement difficile.

## ► Infections virales responsables de fièvre nue prolongée

### ► Infections à CMV

Elles se manifestent par une fièvre isolée dans 50 % des cas. Cette fièvre dure en moyenne 18 jours, avec des maximums de 42 jours. Elle peut présenter une allure septicémique avec des maximums à 41 °C.

Biologiquement on peut observer une hyperleucocytose, un syndrome mononucléosique (10 % des cas), une cytolysse prédominant sur les TGO (91 % des cas). La vitesse de sédimentation peut être supérieure à 50 mm à la première heure.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une virémie, d'une antigénémie (protéine PP65) ou d'anticorps IgM anti-CMV. La présence d'une virurie a une valeur moindre, il existe d'authentiques excréteurs chroniques de CMV.

### ► Primo-infection à VIH

Elle survient deux à six semaines après la contamination. Elle doit être évoquée systématiquement. La fièvre dure au maximum 3 semaines.

### ► Primo-infection à EBV, mononucléose infectieuse

Elle dure au maximum 6 semaines. Elle concerne essentiellement le sujet jeune (80 % des patients ont entre 18 et 25 ans). Elle est associée à une asthénie majeure. L'angine et les adénopathies sont quasi systématiquement associées. Une cytolysse hépatique est habituellement associée (90 % des cas). Le diagnostic repose sur le test de Paul-Bunnell-Davidson ou la mise en évidence d'IgM anti-VCA, en l'absence d'anticorps anti-EBNA.

## ► Infections fongiques et parasitaires

L'incidence de la pathologie fongique nosocomiale ne cesse d'augmenter.

Les septicémies à *Candida* (ou autres levures) sont habituellement observées sur un terrain bien stéréotypé : cancer, corticothérapie, mucite, dénutrition, polyantibiothérapie... La colonisation fongique est souvent manifeste. Les maculopapules rosées du tronc et de la racine des membres sont évocatrices. On doit rechercher de manière systématique une endocardite ou une endophtalmie associée. Le diagnostic microbiologique direct reste difficile ; la recherche d'une antigénémie permet un diagnostic plus précoce.

De manière exceptionnelle, en dehors de toute infection par VIH, la cryptococcose neuroméningée peut se manifester par une fièvre nue. La ponction lombaire s'intègre dans le bilan des fièvres prolongées. Ce diagnostic est fait à

l'examen direct après coloration à l'encre de Chine ou par la mise en évidence d'antigène cryptococcique dans le LCR.

L'aspergillome s'observe sur une lésion pulmonaire préexistante (caverne tuberculeuse, tumeur bronchique, cavité de pneumonectomie), l'image en grelot est typique.

L'aspergillose pulmonaire invasive survient souvent au décours d'un épisode de neutropénie. Le scanner thoracique met en évidence précocement le signe du halo (flou en verre dépoli périlésionnel autour de l'infarctus pulmonaire). Cette infection nécessite un avis chirurgical en raison des risques d'hémoptysies cataclysmiques.

En dehors de toute notion de voyage à l'étranger, deux parasitoses autochtones peuvent se manifester par une fièvre nue : la distomatose et la toxoplasmose.

## FIÈVRES PARANÉOPLASIQUES

Soixante pour cent des patients développent une hyperthermie, liée essentiellement à une cause infectieuse. Dans 7 à 30 % des cas l'hyperthermie est en rapport avec une fièvre paranéoplasique. Celle-ci est la conséquence de la sécrétion tumorale de cytokines pyrogènes, essentiellement d'interleukine 6 et 1. Cette fièvre paranéoplasique s'observe surtout pour les lymphomes, les sarcomes, les cancers du rein, les cancers du tube digestif et de ses annexes (Tableau I.1.IX). Elle est plus fréquente en cas de maladie métastatique, notamment au niveau hépatique (en cas de fièvre paranéoplasique, on observe des métastases hépatiques dans 23 % des cas). La fièvre paranéoplasique ne présente aucune particularité sémiologique (Tableau I.1.X). Des critères diagnostiques ont été proposés mais le recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (notamment le naproxène) n'a jamais fait la preuve de son intérêt diagnostique (Tableau I.1.XI). La présence d'une fièvre paranéoplasique a une valeur pronostique péjorative reconnue pour de nombreuses localisations tumorales.

**Tableau I.1.IX** Proportion de patients cancéreux fébriles au moment du diagnostic

| Localisation                                         | Incidence de la fièvre |
|------------------------------------------------------|------------------------|
| Lymphome                                             | 10-20 %                |
| Néphroblastome métastatique                          | 18 %                   |
| Cancer du rein de l'adulte                           | 7 %                    |
| Cancer bronchique primitif                           | 21 %                   |
| Métastases hépatiques                                | 23 %                   |
| Cancer du pancréas                                   | 25 %                   |
| Tumeurs rétropéritonéales (essentiellement sarcomes) | 30 %                   |

**Tableau I.1.X** Aspects cliniques de la fièvre infectieuse et de la fièvre paranéoplasique

|                                                         | Fièvre de cause infectieuse | Fièvre paranéoplasique |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Durée médiane (jours)                                   | 8                           | 7                      |
| Température maximale moyenne (°C)                       | 39°2                        | 39°                    |
| Variation moyenne de la température sur la journée (°C) | 1°5                         | 1°3                    |
| Cas avec tachycardie relative (%)                       | 15                          | 13                     |
| Cas avec bradycardie relative (%)                       | 3                           | 10                     |

**Tableau I.1.XI** Critères diagnostiques des fièvres paranéoplasiques

|   |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Température centrale supérieure à 37,8 °C                                                                                                                                                                                                       |
| 2 | Fièvre durant depuis plus de 2 semaines                                                                                                                                                                                                         |
| 3 | Absence de signes d'infection <ul style="list-style-type: none"> <li>– pas d'infection cliniquement évidente</li> <li>– pas de pneumopathie radiologiquement visible</li> <li>– ECBU et hémocultures stériles</li> <li>– LCR stérile</li> </ul> |
| 4 | Absence de réaction allergique                                                                                                                                                                                                                  |
| 5 | Fièvre ne répondant pas à une antibiothérapie empirique de 7 jours                                                                                                                                                                              |
| 6 | Rapide et complet « lysis thermique » sous naproxène                                                                                                                                                                                            |

Le diagnostic de fièvre paranéoplasique chez un patient cancéreux connu est un diagnostic d'élimination reposant sur un faisceau de présomptions. Toutefois il paraît souhaitable de dissocier deux situations cliniques. Dans le premier cas, le patient est atteint d'une tumeur évolutive relevant d'une prise en charge palliative. L'enquête diagnostique doit alors être minimale, le traitement symptomatique prime. Dans un second cas, le patient est pris en charge de manière curative. Le diagnostic étiologique de la fièvre doit alors être fait : examen clinique et usage raisonné d'investigations paracliniques orientées (les examens biologiques standards et l'imagerie n'amenant pas d'élément discriminant).

## FIÈVRE DES MALADIES INFLAMMATOIRES

Certaines maladies inflammatoires chroniques peuvent donner un syndrome fébrile chronique qui peut dans certains cas prendre un aspect pseudo-infectieux, comme au cours de la maladie de Still de l'adulte, du lupus érythémateux systémique ou de la maladie de Behçet notamment. Dans le tableau I.1.XII figurent les principales maladies systémiques qui peuvent s'accompagner d'un syndrome fébrile chronique.



**Tableau I.1.XII** Fièvres prolongées d'origine systémique

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – Maladie de Still de l'adulte, lupus érythémateux systémique, syndrome de Reiter, spondylarthrite ankylosante, syndrome de Gougerot-Sjögren, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, polychondrite, connectives mixtes, maladie de Weber-Christian, syndrome de Felty, fasciite à éosinophiles, goutte et pseudo-goutte |
| – Vascularites d'hypersensibilité, vascularites urticariennes, maladie de Takayasu, cryoglobulinémie, maladie de Horton/pseudo-polyarthrite rhizomélisque, maladie de Wegener, maladie de Behçet, périartérite noueuse, syndrome de Kawasaki                                                                           |
| – Maladies thromboemboliques ou hémorragiques                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| – Syndrome de Sweet                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| – Maladie de Crohn, sarcoïdose, rectocolite hémorragique                                                                                                                                                                                                                                                               |
| – Thyroïdite, hépatite chronique active, cirrhose                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| – Malakoplasi                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| – Lymphome, syndrome de Kikuchi, lymphadénopathie angio-immunoblastique, syndrome de Castelman                                                                                                                                                                                                                         |
| – Fibrose systémique, pseudo-tumeurs inflammatoires                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| – Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, syndrome de Schnitzler                                                                                                                                                                                                                                                             |
| – Maladie de Fabry, maladie de Gaucher                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| – Embolies de cholestérol, myxome de l'oreille                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| – Alvéolite allergique extrinsèque, syndrome hyperéosinophilique                                                                                                                                                                                                                                                       |
| – Fièvres périodiques (maladie périodique, TRAPS, syndrome d'hyper-IgD)                                                                                                                                                                                                                                                |

## ► Vascularites systémiques

La fièvre peut être un mode de révélation ou constituer un symptôme au premier plan de différentes maladies systémiques inflammatoires.

Si la fièvre est présente dans plus de trois quarts des poussées de lupus érythémateux systémique, il s'agit d'un symptôme prédominant environ 1 fois/6. La fièvre peut être de tout type, parfois pseudo-infectieuse, mais s'associe à une leucopénie, à une CRP souvent peu élevée et surtout à des signes systémiques chez une femme jeune. La présence d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-DNA natif permet le diagnostic. Cette fièvre est très corticosensible.

La fièvre est un des maîtres symptômes des vascularites systémiques, particulièrement de la périartérite noueuse où elle est retrouvée dans environ trois quarts des cas. Elle est inaugurale 1 fois/10. Le contexte systémique, les arthralgies, l'atteinte mononévritique, les signes digestifs et rénaux, l'hyperleucocytose en orientent le diagnostic. La maladie de Wegener peut donner une fièvre traînante, l'atteinte ORL, les signes pulmonaires, voire l'atteinte rénale en font la caractéristique systémique. Les anticorps anticytoplasme des neutrophiles constituent un élément important d'aide au diagnostic.

## ► Maladie de Horton

La maladie de Horton s'accompagne fréquemment d'un train fébrile mais la présence de céphalées inhabituelles, d'un syndrome inflammatoire chez un patient habituellement de plus de 55 ans permet d'évoquer le diagnostic rapidement. Il existe cependant des formes fébriles pures où la température peut

prendre tous les types. L'âge, le syndrome inflammatoire et l'absence d'autre étiologie retrouvée doivent amener à la réalisation d'une biopsie d'artère temporale. Cette fièvre est également très corticosensible.

### ■ **Maladie de Still**

La maladie de Still de l'adulte donne un tableau clinique souvent trompeur avec des accès fébriles irréguliers et des pics à 40-41 °C, avec une prédominance vespérale, s'accompagnant volontiers d'arthromyalgies et de rash cutanés maculopapuleux souvent fugaces. L'hyperleucocytose à neutrophiles quasi constante, l'intensité du syndrome inflammatoire, la présence parfois d'une hépatosplénomégalie ou d'une adénopathie, et surtout l'absence d'autre cause retrouvée doit faire évoquer le diagnostic. La diminution de la ferritine glyquée contrastant avec l'augmentation importante du taux de ferritine liée au syndrome inflammatoire peut constituer un élément diagnostique d'orientation. Cette fièvre est particulièrement corticosensible.

### ■ **Maladie de Behçet**

La maladie de Behçet se présente parfois avec un tableau inaugural aigu, fébrile, pseudo-infectieux avec une température qui peut atteindre 40 °C, une hyperleucocytose à neutrophiles, des manifestations articulaires arthritiques, pseudo-septiques et parfois une atteinte neurologique évoquant une méningite septique. L'atteinte des muqueuses avec l'aphtose uni- ou bipolaire oriente le diagnostic dès lors que le bilan infectieux est négatif. Cette fièvre est particulièrement corticosensible.

### ■ **Granulomatoses systémiques**

Les granulomatoses systémiques comme la sarcoïdose ou la maladie de Crohn peuvent s'accompagner de fièvre au long cours, rarement isolée.

## ■ FIÈVRES PÉRIODIQUES

Le syndrome de Marchall est une fièvre récurrente d'origine inconnue avec une température à 40 °C, souvent une aphtose, des microadénopathies et une amygdalite. Le tout rétrocede en 4 à 5 jours avec des récurrences toutes les 4 à 6 semaines. L'amygdalectomie a pu dans certains cas éviter les récurrences. Ce syndrome est décrit chez l'enfant entre 4 et 6 ans.

Certaines fièvres peuvent être génétiques. Elles sont habituellement périodiques mais avec des durées intercrises variables. La maladie périodique, le syndrome d'hyper-IgD et le TRAPS (*tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome* – anciennement dénommé fièvre hibernienne) en sont les trois variétés principales (voir chapitre correspondant).

## ■ FIÈVRES D'ORIGINE INDÉTERMINÉE

Certaines fièvres restent d'origine indéterminée après un premier bilan minimum. Les critères diagnostiques des fièvres d'origine indéterminée ont été récemment revus et figurent dans le tableau I.1.XIII. Après 6 mois d'évolution,

l'origine infectieuse devient alors de moins en moins probable (Tableau I.1.XIV), une cause cancéreuse n'est finalement retrouvée que dans moins de 10 % des cas, et près d'une fois sur deux, soit aucune cause n'est retrouvée, soit finalement la réalité du syndrome fébrile n'est pas confirmée.

**Tableau I.1.XIII Critères diagnostiques révisés des fièvres d'origine indéterminée**

|                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Affections évoluant depuis au moins 3 semaines                                                                      |
| 2) Température $\geq 38,3$ °C ou température $<$ avec signes inflammatoires retrouvés à plusieurs reprises (3 ou plus) |
| 3) Pas de diagnostic retrouvé après réalisation d'un bilan standard <sup>(a)</sup>                                     |
| 4) Exclusion faite des patients immuno-incompétents <sup>(b)</sup>                                                     |

(a) Examen clinique et examens biologiques et radiologiques de routine n'apportant pas d'argument d'orientation (VS ou CRP, hémoglobine, leucocytes, créatininémie, sodium, potassium, électrophorèse des protéines, phosphatases alcalines, transaminases, LDH, CPK, bandelette urinaire, anticorps antinucléaires, anticorps anticytoplasme des neutrophiles, hémocultures, examen bactériologique des urines, IDR à la tuberculine, radiographie de thorax, échographie abdominale).

(b) Globules blancs  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , neutrophiles  $< 500/\text{mm}^3$ , VIH+, utilisation de prednisone  $> 10$  mg/jour depuis au moins 2 semaines, hypogammaglobulinémie sévère (IgG  $< 50$  %).

**Tableau I.1.XIV Causes des fièvres d'origine indéterminée évoluant depuis plus de 6 mois**

| Causes (d'après une série de 102 patients) |    |
|--------------------------------------------|----|
| Absence de cause retrouvée                 | 19 |
| Causes diverses                            | 13 |
| Fièvres factices                           | 9  |
| Hépatite granulomateuse                    | 8  |
| Cancer                                     | 7  |
| Maladie de Still                           | 6  |
| Infections                                 | 6  |
| Vascularites                               | 4  |
| Maladies périodiques                       | 3  |
| Absence de syndrome fébrile*               | 27 |

\* Absence de fièvre relevée au cours des 2 à 3 semaines d'observation en milieu hospitalier ; cela inclut les patients présentant des variations circadiennes exagérées.

En conclusion, la fièvre, tout comme l'élévation de la vitesse de sédimentation, est un marqueur d'organocité mais a aussi ses pièges et ses difficultés diagnostiques. La patience, la répétition de certains examens complémentaires et la réévaluation clinique régulière sont parfois nécessaires pour étiqueter une fièvre prolongée.

# Vitesse de sédimentation élevée : conduite à tenir

ÉRIC HACHULLA

- ▶ VS NORMALE ET VARIATIONS NON INFLAMMATOIRES
- ▶ VS ÉLEVÉE INEXPLIQUÉE

Examen biologique de routine de premier recours dans bon nombre de démarches diagnostiques, la vitesse de sédimentation (VS) a pourtant bien des limites. Des facteurs physiologiques ou des situations non inflammatoires peuvent l'augmenter. Sa normalité peut rassurer à tort. Lorsque devant une situation fruste la VS est le seul paramètre perturbé, après un bilan simple de première intention, il faut établir une stratégie diagnostique qui doit tenir compte de la rentabilité des examens complémentaires et des coûts entraînés par leur prescription.

## ▶ VS NORMALE ET VARIATIONS NON INFLAMMATOIRES

### ▶ *Seuil de normalité*

Pour définir le seuil supérieur de la normale de la VS, Miller (*Br Med J* 1983) avait étudié près de 28 000 adultes apparemment sains, âgés de 20 à 65 ans et établi que 98 % des valeurs étaient inférieures aux chiffres suivants :

- Chez l'homme : Âge en années : 2.
- Chez la femme : Âge en années + 10 : 2.

Ces valeurs-seuil définissent la spécificité de la VS, sa sensibilité n'a pas fait l'objet d'études systématiques. Même en utilisant un seuil bas de 20 mm à la 1<sup>re</sup> heure, la sensibilité de la VS est mauvaise : 55 % pour l'ensemble des maladies inflammatoires confondues, 50 % pour la polyarthrite rhumatoïde, 51 % pour les cancers de diagnostic récent, 55 % pour les gammopathies monoclonales.

### ▶ *Sensibilité et spécificité*

Si l'on définit comme 30 mm à la 1<sup>re</sup> heure le seuil pathologique de la VS indiquant une maladie inflammatoire,

- sa sensibilité n'est que de 50 %,
- sa spécificité de 97 %,
- sa valeur prédictive positive de 46 % et sa valeur prédictive négative de 97 %.

L'augmentation de la VS dans les situations inflammatoires est surtout la conséquence de l'augmentation sérique des protéines de l'inflammation, particulièrement

du fibrinogène dont l'encombrement stérique et la conformation provoquent une augmentation de la viscosité plasmatique et favorisent la constitution de rouleaux expliquant la chute plus rapide des globules rouges dans le tube gradué de la VS. En pratique la méthode de Westergren qui mesure en millimètres la sédimentation à la 1<sup>re</sup> heure est la méthode de référence. Les tubes sous vide de plus en plus employés actuellement donnent une précision comparable à la méthode de Westergren pour des valeurs inférieures à 55 mm, au-delà la corrélation est moins bonne. Dans tous les cas, la mesure de la VS à la 2<sup>e</sup> heure n'apporte aucune information complémentaire utile.

## ► VS élevée inflammatoire ou non ?

En pratique, dans les situations où la VS est entre 20 et 40 mm à la 1<sup>re</sup> heure, c'est le dosage des protéines de l'inflammation qui permettra d'affirmer l'existence ou non d'un authentique syndrome inflammatoire. Le couple C-réactive protéine (CRP) et fibrinogène apporte en pratique une sensibilité proche de 100 %. Si ces deux protéines de l'inflammation sont retrouvées normales alors que la VS est un peu limite pour l'âge (en pratique et par expérience au-delà de 25 mm à la 1<sup>re</sup> heure), il faut s'assurer de l'absence de certaines causes pathologiques non inflammatoires capables d'augmenter la VS :

- L'**anémie** : la baisse du taux d'hémoglobine et donc de l'hématocrite provoque une sédimentation plus rapide des globules rouges. La VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1<sup>re</sup> heure dans les anémies sévères. La VS se normalise parallèlement à la normalisation du taux d'hémoglobine ;

- les **hypergammaglobulinémies mono- et polyclonales** : les immunoglobulines monoclonales bénignes ou du myélome favorisent la constitution des rouleaux globulaires et accélèrent la sédimentation. Le VIH, l'hépatite chronique virale C s'accompagnent de façon presque constante d'une hyper- $\gamma$ -globulinémie polyclonale avec élévation de la VS sans syndrome inflammatoire (les protéines de l'inflammation comme la CRP et le fibrinogène sont alors normales, sauf complication intercurrente) ;

- au cours des **syndromes néphrotiques**, la fuite urinaire des protéines de bas poids moléculaire, comme l'albumine, l'orosomucoïde et la transferrine, provoque une activation de la synthèse des protéines hépatiques et entraîne une augmentation de la VS ;

- l'**insuffisance rénale chronique** est une cause classique d'élévation de la VS : au stade terminal, la VS est  $\geq 25$  mm à la 1<sup>re</sup> heure dans plus de 90 % des cas,  $\geq 100$  mm à la 1<sup>re</sup> heure dans 20 % des cas. Plusieurs facteurs semblent intervenir, comme l'anémie, l'hypocalcémie, l'augmentation du fibrinogène.

- Une forte **hyperlipidémie** peut être une source d'élévation importante de la VS, qu'il s'agisse des triglycérides ou du cholestérol. Une corrélation significative a été démontrée entre les taux sériques du cholestérol et des triglycérides et la VS.

Certaines causes physiologiques peuvent être à l'origine de l'élévation de la VS :

- le sexe et l'âge modifient la valeur normale de la VS qui est plus élevée chez la femme (taux d'hémoglobine plus bas que chez l'homme) et chez le sujet âgé, du fait du taux plasmatique de fibrinogène plus élevé ;

- la grossesse : au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, la VS peut atteindre 40 à 50 mm à la 1<sup>re</sup> heure ; elle se normalise à la fin du 1<sup>er</sup> mois suivant l'accouchement. Cette augmentation est expliquée par une élévation du taux plasmatique du fibrinogène. Au cours de la grossesse, l'élévation de la VS n'est pas un marqueur d'inflammation ;

- la pilule estroprogestative : la VS peut augmenter modérément lors de la prise orale de contraceptifs (suite à l'augmentation du taux de fibrinogène).



*VS élevée d'origine non inflammatoire*

Anémie  
 Hypergammaglobulinémie mono- et polyclonale  
 Syndrome néphrotique  
 Insuffisance rénale chronique  
 Hyperlipidémie  
 Âge > 65 ans  
 Grossesse  
 Pilule oestroprogestative

## VS ÉLEVÉE INEXPLIQUÉE

Une telle situation clinique, fréquente en médecine, justifie une démarche rationnelle dans la prescription des examens complémentaires. Si l'examen clinique et l'interrogatoire attentif n'apportent pas de fil conducteur, il faut :

- contrôler la VS car une erreur technique a pu survenir ;
- confirmer l'origine inflammatoire de l'élévation de la VS en demandant le dosage de certaines protéines inflammatoires, comme la CRP ou le fibrinogène ;
- réaliser une électrophorèse des protéines.

### Étiologie des hypergammaglobulinémies polyclonales

#### Maladies auto-immunes

- lupus érythémateux systémique
- syndrome de Gougerot-Sjögren
- polyarthrite rhumatoïde
- dermatopolymyosite
- sclérodermie

#### Hépatopathies chroniques

- hépatites chroniques actives (IgG) auto-immunes ou virales B ou C
- cirrhose biliaire primitive (IgM)
- hépatopathies alcooliques (IgA)

#### Processus infectieux chroniques

- bactériens : septicémies, endocardite, foyer infectieux profond, tuberculose
- viraux : CMV, VIH, virus Epstein Barr, hépatites virales
- mycoses systémiques
- parasitoses : kala-azar, paludisme

#### Pathologies ganglionnaires

- lymphomes
- sarcoïdose
- lymphadénopathies angio-immunoblastiques

### ► Place du profil protéique ciblé

Le couple CRP-fibrinogène permet à faible coût de confirmer l'origine inflammatoire d'une VS élevée. Leur différence cinétique permet une surveillance évolutive et apporte des arguments prédictifs de guérison.

Un profil protéique ciblé comportant le couple CRP-fibrinogène associé à la VS permet dans les 3 à 4 semaines du début du traitement d'une maladie infectieuse sévère (endocardite, pneumonie, méningite, par exemple) de s'assurer

de l'évolution vers la guérison complète. Le premier marqueur à se normaliser est la CRP. Si la CRP ne se normalise pas en 3 ou 4 semaines, c'est que le problème infectieux reste entier. L'antibiothérapie doit être revue, d'autres prélèvements doivent être effectués. Dans le cas d'une maladie de Horton, suivre le couple CRP-fibrinogène permet de s'assurer qu'au 8<sup>e</sup> jour la maladie est bien corticosensible, la CRP doit s'être normalisée. Le fibrinogène puis la VS reviennent à la normale dans un délai de 3 à 4 semaines après le début de la corticothérapie. Dès que la CRP est normalisée, on peut envisager la diminution régulière et progressive de la corticothérapie. En période postopératoire, après retour à domicile, s'il y a un état fébrile et si la CRP reste augmentée après le 10<sup>e</sup> jour postopératoire, c'est qu'une complication est survenue (problème infectieux, thrombose veineuse profonde ?).

**► Le syndrome inflammatoire est confirmé, il évolue depuis plus de 3 semaines, il n'y a pas d'orientation clinique : quels examens complémentaires prescrire ?**

Si le syndrome inflammatoire a une évolution de plus de 3 semaines et reste sans cause déterminée après un examen clinique complet, il est licite de réaliser un profil protéique (figure 2.4) qui peut parfois guider la démarche diagnostique :

- si la CRP est supérieure à 200 mg/L, une infection bactérienne est très probable : il peut aussi s'agir d'une affection néoplasique, d'une vascularite systémique, d'une maladie de Still ;
- la CRP peut être normale en cas de poussée lupique ;
- si l'haptoglobulinémie est diminuée, il y a hémolyse intravasculaire ou plus rarement déficit génétique en haptoglobine. Un test de Coombs doit être demandé et une hémolyse recherchée (NFS et réticulocytes, bilirubine, LDH) ;
- en cas d'hypocomplémentémie, il peut s'agir d'un lupus érythémateux systémique, d'une cryoglobulinémie, d'une endocardite bactérienne, plus rarement d'une glomérulonéphrite post-streptococcique, parfois d'un déficit génétique.

Ensuite, de première intention, nous réalisons les examens complémentaires indiqués ci-dessous.

*Examens de première intention à réaliser en cas de syndrome inflammatoire évoluant depuis plus de 3 semaines et restant inexpliqué après un examen clinique minutieux*

- |                                |                                                                                                                   |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – Numération formule sanguine  | – Échographie abdominale                                                                                          |
| – Bilan hépatique et rénal     | – Hémocultures si la température matinale est supérieure à 37,5 °C et la température vespérale supérieure à 38 °C |
| – Électrophorèse des protéines | – ECBU et bandelette urinaire                                                                                     |
| – Profil protéique             | – IDR à la tuberculine                                                                                            |
| – Radiographie de thorax       |                                                                                                                   |

**► Quand hospitaliser ?**

Si après ces différents examens le syndrome inflammatoire reste inexpliqué, une hospitalisation devient nécessaire pour définir une hiérarchie des examens complémentaires en fonction du tableau clinique. Les examens complémentaires que nous retenons en deuxième intention sont résumés dans le tableau ci-dessous.



*Examens complémentaires de 2<sup>e</sup> intention  
(les examens 4, 5, 6, 7, 8 sont faits de manière séquentielle)*

1. Radiographie des sinus et radiographie panoramique dentaire
2. Biopsie d'artère temporale au-delà de 55 ans
3. Anticorps antinucléaires, anticorps anticytoplasme des neutrophiles
4. Échographie cardiaque (5 % des endocardites n'ont pas de souffle à l'auscultation)
5. Scanner thoraco-abdomino-pelvien
6. Biopsie ostéomédullaire avec myéloculture
7. Scintigraphie gallium + technetium
8. Coloscopie

Au terme de ces examens, on retrouve une cause dans plus de 90 % des cas.

*Étiologie des syndromes inflammatoires évoluant au long cours  
et parfois seulement associés à une asthénie, un amaigrissement ou une fébricule.*

1. Pathologies infectieuses
  - endocardite
  - tuberculose pulmonaire, digestive, viscérale, médullaire
  - abcès profonds
  - parasitoses et mycoses profondes
  - infection virale chronique : VIH, hépatites B et C
2. Néoplasies
  - cancer profond
  - cancer colique
  - cancer avec métastases
  - hémopathie
  - lymphome hodgkinien et non hodgkinien
  - leucémies
3. Maladies systémiques et rhumatologiques inflammatoires
  - lupus érythémateux systémique
  - maladie de Horton
  - périartérite noueuse, maladie de Wegener
  - myosite
  - maladie de Still de l'adulte
  - rhumatismes inflammatoires chroniques
4. Maladie thromboembolique
5. Causes rares
  - maladie de Whipple
  - fièvres périodiques
  - phéocromocytome
  - thyroïdite
  - hépatopathie auto-immune
  - entéropathie inflammatoire
  - maladie de Munchausen

Bien entendu la hiérarchie et la chronologie de ces différents examens doivent dépendre de l'existence ou non d'une fièvre, d'une altération de l'état général (ces examens étant réalisés avec d'autant plus de rapidité qu'il y a une perte de poids importante), et des données de la numération formule (hyperleucocytose à neutrophiles ou lymphopénie ou éosinophilie, etc.).

On distingue à ce stade deux situations :

- l'état général est floride : un peu de recul peut être pris, l'examen clinique est renouvelé à 15 jours et à 1 mois, avec une surveillance évolutive de la VS et du couple CRP-fibrinogène. Certaines VS élevées restent inexpliquées, avec parfois plusieurs années de recul ;

– l'état général est altéré : alors certains examens complémentaires doivent être renouvelés, comme la radiographie de thorax, l'échographie abdominale, l'échocardiographie, voire le scanner, dans un intervalle de 15 jours à 2 mois selon le type d'examen.

En conclusion, si la VS manque de sensibilité et de spécificité, elle est pourtant un excellent examen de débrouillage, confirmant la nature organique d'un symptôme lorsqu'elle est supérieure à 50 mm à la 1<sup>re</sup> heure. Sa normalité, dont le seuil varie avec l'âge, ne doit pas rassurer à tort car bon nombre de rhumatismes, de pathologies cancéreuses ou de maladies systémiques peuvent évoluer avec une VS normale.

# Diagnostic d'un acrosyndrome vasculaire paroxystique

ULRIQUE MICHON-PASTUREL

- PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD
- PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES
- ÉRYTHERMALGIE (OU ÉRYTHROMÉLALGIE)

L'acrosyndrome vasculaire témoigne de l'existence de troubles vaso-moteurs des extrémités et intéresse essentiellement les mains et/ou les pieds, plus rarement le nez ou les oreilles.

Son caractère paroxystique et transitoire permet d'emblée de distinguer cet acrosyndrome d'une cyanose permanente (acrocyanose) ou de l'ischémie digitale.

## ■ PHÉNOMÈNE DE RAYNAUD

Le diagnostic d'un phénomène de Raynaud est clinique, la crise paroxystique intéressant un ou plusieurs doigts et étant le plus souvent provoquée par le froid ou un stress. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire qui distingue la survenue successive de 3 phases :

- *Phase syncopale* : c'est la décoloration paroxystique d'un ou de plusieurs doigts qui deviennent blancs, froids et hyposensibles. Cette phase non douloureuse a une durée variable, de quelques minutes à parfois plus d'une heure.
- *Phase asphyxique* : les doigts sont cyanosés et engourdis, cette phase n'excède habituellement pas 30 minutes.
- *Phase érythrmalgique* : les doigts deviennent rouges et peuvent être douloureux durant quelques minutes.

L'enquête étiologique est indispensable car si fréquemment le phénomène de Raynaud traduit l'existence d'un acrosyndrome primitif ou idiopathique, il peut être révélateur d'une affection générale ou d'une pathologie vasculaire (acrosyndrome vasculaire secondaire), avec en tête de liste les connectivites chez la femme, les pathologies professionnelles et les artériopathies chez l'homme.

### ■ Démarche diagnostique

Elle repose sur :

- les données de l'interrogatoire,
- l'examen clinique,
- les explorations vasculaires : capillaroscopie et pressions digitales systoliques.

Les autres examens paracliniques seront fonction de l'orientation étiologique.

## ► L'interrogatoire

Il précise l'âge et la date d'apparition du phénomène de Raynaud, l'existence éventuelle d'antécédents familiaux d'acrosyndrome vasculaire ou d'antécédents de troubles trophiques digitaux, la fréquence et le type des crises, leur caractère uni- ou bilatéral, douloureux ou non.

Il recherche des facteurs de risque professionnels : la notion de traumatismes répétés de la paume de la main pour ne pas méconnaître un syndrome du marteau hypothénar, une maladie des vibrations (utilisation de marteau piqueur) ou l'exposition au chlorure de polyvinyl.

Il précise les habitudes toxiques, notamment l'existence d'un tabagisme, la prise de médicaments pouvant être à l'origine d'un phénomène de Raynaud iatrogène (bêtabloquants, antimigraineux : dérivés de l'ergot de seigle ou de la famille des tryptans, œstrogénostatifs, clonidine, chimiothérapie de type bléomycine, amphétamines...).

L'interrogatoire recherchera également la notion de douleurs thoraciques ou de palpitations, dans l'hypothèse d'une cardiopathie emboligène, ou de signes fonctionnels ou généraux pouvant évoquer une connectivite, notamment chez la femme. En faveur d'une sclérodémie systémique, on retiendra l'existence ou des antécédents d'ulcération pulpaire, de limitation des mobilités articulaires distales liée à l'existence d'une sclérodactylie. Des manifestations articulaires, des antécédents de sérite ou d'une intolérance cutanée au soleil évoqueront un lupus systémique ; une éruption cutanée spécifique et des douleurs musculaires feront suspecter une dermatopolymyosite ; un syndrome sec et des antécédents d'épisodes de fluxions parotidiennes associées à des symptômes articulaires ou neurologiques feront évoquer un syndrome de Gougerot-Sjögren.

*Le caractère familial d'un acrosyndrome vasculaire, son éventuelle association à une migraine, son caractère isolé, sans trouble trophique, le fait qu'il soit bilatéral, épargnant les pouces et survenant chez une femme jeune, font évoquer le diagnostic d'acrosyndrome vasculaire paroxystique primitif (ou idiopathique ou maladie de Raynaud).*

*La survenue tardive de l'acrosyndrome vasculaire, son caractère unilatéral, a fortiori chez un homme, font plutôt évoquer une origine secondaire, notamment à une artériopathie ou une cause professionnelle.*

## ► L'examen clinique

Il comporte un examen soigneux des mains, complété par un examen général, notamment vasculaire.

L'examen attentif des doigts recherchera :

- des signes d'ulcérations pulpaire ou des séquelles de troubles trophiques, d'ischémie digitale (stries hémorragiques sur l'ongle),
- des signes évoquant une connectivite : une sclérodémie est suspectée sur l'existence d'une sclérodactylie avec infiltration cutanée des doigts rendant la peau difficilement plissable, des mégacapillaires visibles à l'œil nu sur le bord unguéal, des télangiectasies ; une éruption cutanée érythémateuse en bandes à la face dorsale des doigts, réalisant des papules de Gottron, évoque le diagnostic de dermatomyosite ; un aspect des doigts boudinés associé à une polyarthrite évoque le syndrome de Sharp.

L'**examen vasculaire** sera complet, vérifiant la présence et la symétrie des pouls périphériques, l'absence de souffle sur les trajets vasculaires, recherchant des signes d'anévrisme sous-clavier par la palpation du creux sus-claviculaire. Cet examen vasculaire sera complété par la manœuvre de Allen qui apprécie le temps de recoloration de la face palmaire de la main après compression simultanée des artères radiale et cubitale suivie d'une décompression de l'une ou de l'autre : une inégalité ou un retard de recoloration traduit l'existence d'une artériopathie digitale. Les manœuvres dynamiques rechercheront un syndrome du défilé costoclaviculaire.



L'examen sera complété par un examen général recherchant notamment une atteinte neurologique périphérique pouvant évoquer une vascularite (mononévrite), des adénopathies ou une hépatosplénomégalie orientant vers une hémopathie.

*L'examen des mains, particulièrement informatif dans la démarche diagnostique d'un phénomène de Raynaud, doit toujours être complété par un examen vasculaire et général.*

## ► La capillaroscopie

C'est un examen simple qui consiste en l'observation sous loupe binoculaire à un fort grossissement des capillaires visibles au lit de l'ongle. La capillaroscopie recherchera des signes de microangiopathie organique (mégacapillaires, dystrophies capillaires...). Normale, elle permet d'évoquer le diagnostic de phénomène de Raynaud idiopathique.

## ► Autres examens complémentaires

Ceux-ci sont fonction de l'orientation diagnostique fournie par les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Une suspicion d'artérite distale justifie la mesure des pressions systoliques digitales, un écho-Doppler artériel des membres supérieurs voire une artériographie permettant de préciser la nature, embolique ou athéromateuse, de l'artériopathie.

### *Examens à réaliser de première intention en cas de phénomène de Raynaud non compliqué*

- numération formule sanguine avec numération plaquettaire
- C réactive protéine, vitesse de sédimentation, fibrinogène
- électrophorèse des protéines
- anticorps antinucléaires par immunofluorescence indirecte
- facteur rhumatoïde
- capillaroscopie péri-unguéal

### *Examens de deuxième intention ou de première intention en cas de phénomène de Raynaud compliqué de troubles trophiques*

- anticorps antiphospholipides
- enzymes musculaires
- cryoglobulinémie
- anticorps anti-Scl 70
- anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)
- radiographie des mains
- écho-Doppler artériel des membres supérieurs
- radiographie de thorax
- biopsie de glandes salivaires accessoires (s'il y a des arguments cliniques ou biologiques pour un syndrome de Gougerot-Sjögren)

Ce n'est qu'au terme d'au moins 2 ans de surveillance d'un phénomène de Raynaud d'aspect primitif que le diagnostic de maladie de Raynaud ou de phénomène de Raynaud idiopathique peut être confirmé.

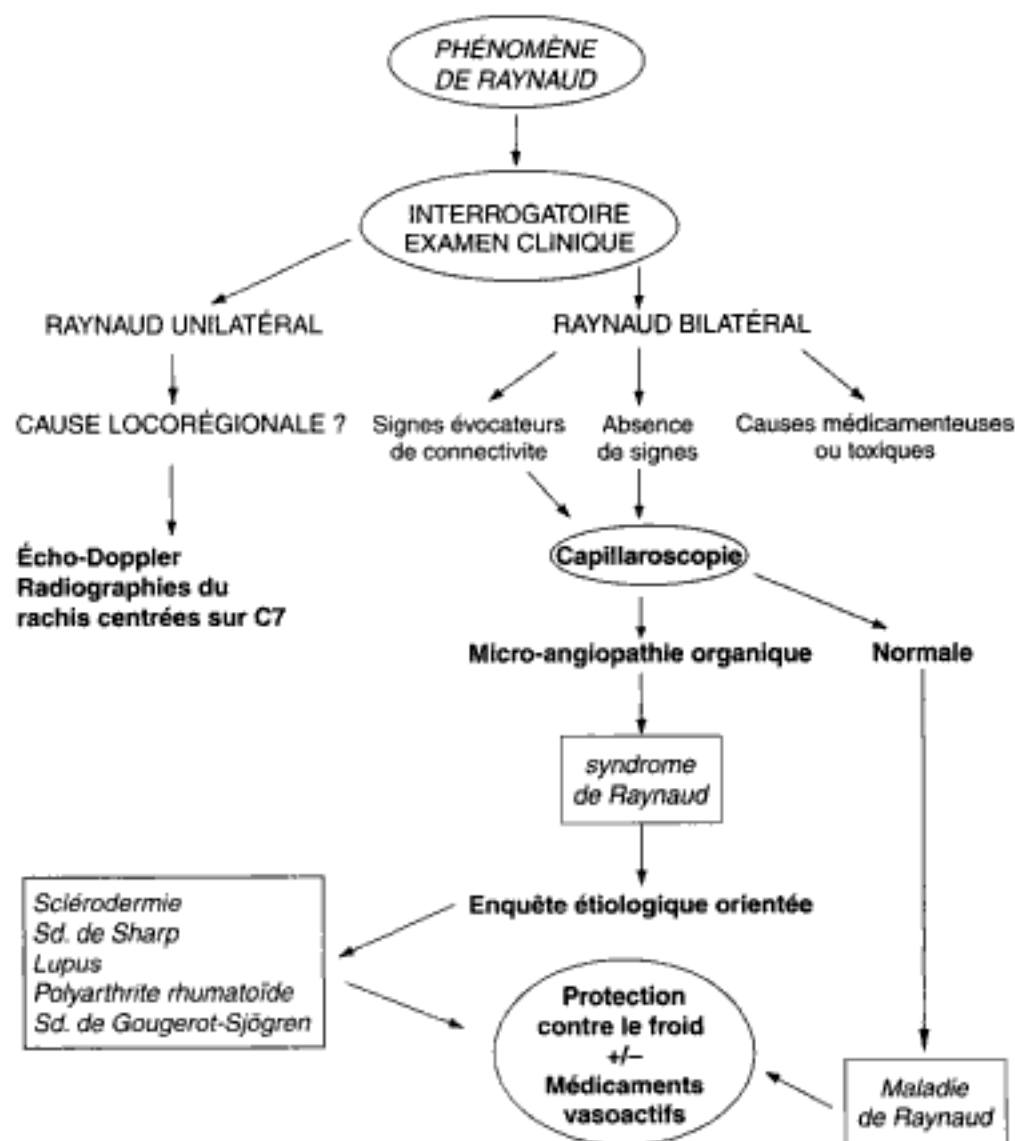
## ► Principales causes des phénomènes de Raynaud secondaires

- **Connectivites** : sclérodermie, syndrome de Sharp, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, dermato-poly-myosite.

- **Causes médicamenteuses et toxiques** :  $\beta$ -bloquants (en collyre également), dérivés de l'ergot de seigle, sumatriptan, clonidine, bléomycine et vinblastine, interféron et ciclosporine, amphétamines, œstroprogestatifs, fistule artérioveineuse pour hémodialyse (par hémodétournement).
- **Artériopathies oblitérantes** : artériopathie athéromateuse, embolies distales, syndrome du défilé costo-claviculaire, maladie de Buerger.
- **Vascularites** : cryoglobulinémie, périartérite noueuse, maladie de Wegener, maladie de Horton, maladie de Takayasu, maladie des agglutinines froides.
- **Artériopathies professionnelles ou de loisirs** : maladie des vibrations, syndrome du marteau hypothénar, intoxications professionnelles (chlorure de polyvinyle, silice, arsenic).
- **Hémopathies et troubles de l'hémostase** : polyglobulie, thrombocythémie, hypergammaglobulinémie (IgM), syndrome des antiphospholipides et autres thrombophilies.
- **Causes endocriniennes** : myxœdème, thyroïdite, acromégalie, anorexie mentale.
- **Autres causes** : hypertension artérielle pulmonaire primitive, syndrome paranéoplasique.

## PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

► **Fig. 1.3.1.** Arbre décisionnel. ►





La principale mesure thérapeutique est l'éviction du froid, associée au réchauffement des doigts et des pieds, et au port de gants, de chaussettes et de semelles épaisses en période hivernale ou humide. L'arrêt du tabac est préconisé, ainsi que l'arrêt de toute médication vasoconstrictrice. En cas de phénomène de Raynaud invalidant et pour lequel les mesures symptomatiques simples s'avèrent insuffisantes, on peut proposer un traitement par vasodilatateurs : inhibiteurs calciques, alphabloquants ou vasodilatateurs généraux de type buflomédil ou naftidrofuryl. On peut également proposer l'application de pommade de dérivés nitrés au moment des crises.

## ■ **Traitement du phénomène de Raynaud secondaire**

Il sera dans tous les cas le traitement de la cause, associé aux mêmes mesures thérapeutiques symptomatiques.

## ■ **ÉRYTHERMALGIE (OU ÉRYTHROMÉLALGIE)**

L'érythermalgie est un acrosyndrome vasculaire paroxystique qui s'oppose point par point au phénomène de Raynaud : il est effectivement rare, déclenché par l'exposition à la chaleur des extrémités, est à l'origine d'une vasodilatation réactionnelle et est caractérisé par la triade : rougeur, chaleur, douleur. L'érythermalgie est vraisemblablement liée à une anomalie de l'innervation sympathique.

La symptomatologie douloureuse à type de brûlures et de dysesthésies survient plus volontiers la nuit, touche principalement les pieds, et est calmée par le froid (carrelage ou sol froid, immersion dans l'eau froide), la surélévation du membre. L'érythermalgie est le plus souvent primitive, mais peut-être secondaire à un syndrome myélo-prolifératif, une hyperviscosité sanguine.

## ■ **Étiologie des érythermalgies**

- Syndrome myéloprolifératif : thrombocythémie essentielle, polyglobulie, splénomégalie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique.
- Érythermalgie secondaire : lupus systémique, polyarthrite rhumatoïde, vascularite cutanée, cryoglobulinémie, médicaments vasodilatateurs (inhibiteurs calciques), bromocriptine, infection à pox virus.
- Érythermalgie primitive : elle touche le sujet jeune, avant 40 ans, et parfois l'enfant. Elle est plus fréquente chez l'homme, fréquemment dans un contexte familial.

La symptomatologie prédomine aux membres inférieurs, est habituellement bilatérale et symétrique, et ne se complique jamais de troubles trophiques.

## ■ **Principes thérapeutiques**

- Le traitement fait appel à l'acide acétyl-salicylique, à une posologie moyenne de 500 mg/jour, éventuellement à l'indométacine ou au piroxicam.
- On peut également proposer un traitement par  $\beta$ -bloquants ou vasoconstricteurs, voire par la colchicine en cas d'inefficacité thérapeutique.

# Diagnostic des œdèmes

ÉRIC HACHULLA

- PHYSIOPATHOLOGIE
- MANIFESTATIONS CLINIQUES
- ÉTIOLOGIES
- TRAITEMENT DES ŒDÈMES

L'œdème se définit comme une augmentation des liquides du secteur interstitiel, c'est-à-dire de la partie non vasculaire du secteur extracellulaire. Les œdèmes peuvent être localisés ou diffus. L'atteinte des séreuses (pleurésie, péricardite, ascite) peut être isolée ou entrer dans le cadre des œdèmes généralisés.

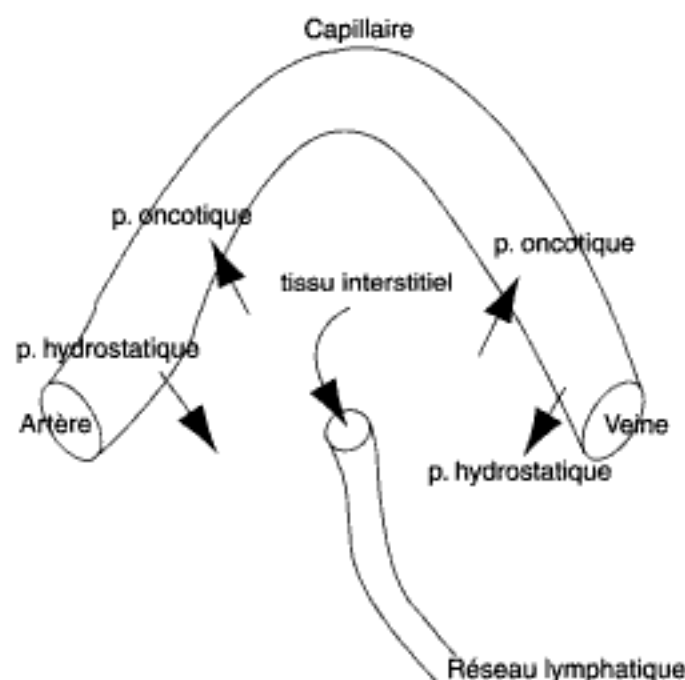
## PHYSIOPATHOLOGIE

L'œdème est un dérivé du plasma constitué principalement d'eau et de sel qui quitte le secteur vasculaire vers le secteur interstitiel (« flux sortant »). L'œdème peut résulter aussi de la diminution de capacité de drainage des tissus interstitiels par les vaisseaux lymphatiques (figure I.4.1). L'augmentation du flux sortant peut résulter :

- de l'élévation de la pression hydrostatique capillaire,
- de la diminution de la pression oncotique plasmatique,
- d'un trouble de la perméabilité capillaire.

► **Fig. I.4.1.** Mécanismes de transfert entre le secteur interstitiel et le secteur vasculaire. ►

La pression hydrostatique du tissu interstitiel est négative (moins de 7 mmHg). La pression hydrostatique vasculaire dépend des pressions intravasculaires et des résistances vasculaires. La sortie de liquide tout au long du capillaire selon les forces de Starling entraîne un abaissement de la pression hydrostatique et une élévation de la pression oncotique. Dans la plupart des tissus, le drainage interstitiel est assuré par les lymphatiques.



En dehors des situations inflammatoires, l'œdème est dépourvu de protéines. Le transfert des liquides vasculaires vers le secteur interstitiel donne lieu à une hypovolémie vraie ou efficace qui stimule les volo- et baro-récepteurs périphériques, entraînant une augmentation de l'hormone antidiurétique (ADH) plasmatique et une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. On observe aussi une réponse rénale favorisant la réabsorption tubulaire proximale d'eau et de sel.

Les œdèmes localisés (Tableau I.4.I) résultent d'une diminution locale du drainage lymphatique ou d'une élévation de la pression capillaire.

**Tableau I.4.I** Œdèmes localisés

**Inflammatoires :**

traumatiques : contusions, rhabdomyolyse  
infectieux : dermites  
œdème de Quincke  
œdème angioneurotique héréditaire

**Non inflammatoires :**

fistule artérioveineuse  
vasoplégie  
obstacle veineux  
obstacle lymphatique

Les œdèmes généralisés (Tableau I.4.II) s'accompagnent toujours d'une réduction de l'excrétion urinaire du sodium. Les causes hépatiques, rénales et cardiaques sont de loin les plus fréquentes.

**Tableau I.4.II** Étiologie des œdèmes généralisés

**Causes rénales**

Syndrome néphritique aigu  
Syndrome néphrotique  
Insuffisance rénale chronique

**Causes hépatiques**

Cirrhose  
Hypertension portale sus-, intra- et sous-hépatique

**Causes cardiaques**

Insuffisance ventriculaire droite ou globale  
Péricardite constrictive

**Œdèmes par hyperperméabilité capillaire**

Œdèmes cycliques idiopathiques  
Choc cyclique par hyperperméabilité paroxystique  
Œdèmes récurrents avec éosinophilie  
Rhaddomyolyse et polymyosite aiguës

**Œdèmes d'origine nutritionnelle**

Malnutrition protéino-énergétique  
Malabsorption intestinale  
Gastroentéropathie exsudative

**Œdèmes et vie génitale**

Syndrome prémenstruel  
Grossesse normale  
Toxémie gravidique

suite ►

**Œdèmes et endocrinopathies**

Diabète  
Hypothyroïdie périphérique  
Maladie de Basedow  
Hypercorticisme  
Hypersécrétion d'ADH

**Œdèmes par rétention chronique d'urines**

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La symptomatologie clinique dépend de l'abondance de la surcharge hydrosodée, de la topographie des œdèmes, de leur étiologie.

### ► Œdème infraclinique

Les œdèmes ne deviennent patents cliniquement qu'au-delà d'une rétention hydrosodée de 4 à 5 L. En deçà, on notera un gain pondéral anormal (à prédominance vespérale), une réduction du débit urinaire, une nycturie, une sensation de gonflement, un œdème « paradoxal » du visage au réveil, une dyspnée de décubitus ou d'effort.

### ► Œdème clinique

#### ► Aspect de l'œdème

- Œdème blanc, mou, indolore, prenant le godet (œdème de type rénal).
- Œdème rouge et douloureux (œdème de type cardiaque).
- Œdème associé à une dermite ocre, une hypodermite sclérodermiiforme (œdème de l'insuffisance veineuse chronique).
- Lymphœdème ne prenant pas le godet.

Le signe du godet, correspondant à une dépression persistante de la peau et du tissu sous-cutané induite par la pression des doigts, traduit la libre circulation du liquide interstitiel dans les tissus sous-cutanés. L'absence de prise du godet témoigne d'une fibrose de ces tissus ou d'un obstacle circulatoire (insuffisance veineuse chronique, lymphœdème).

#### ► Topographie de l'œdème

Un œdème débutant se recherche le matin au niveau des lombes (empreinte des draps), en fin de journée en position déclive (œdème malléolaire). L'œdème peut être diffus, touchant l'ensemble du corps et des membres : on parle alors d'anasarque.

On décrira l'uni- ou la bilatéralité de l'œdème des membres inférieurs (important dans la discussion étiologique), un œdème localisé à un membre supérieur, un œdème en pèlerine correspondant à des causes locales.

Certaines localisations de l'œdème peuvent engager le pronostic vital : insuffisance respiratoire par œdème laryngé ou œdème du poumon, hypertension intracrânienne par œdème cérébral.

#### ► Mode d'installation de l'œdème, aigu ou non

Un début aigu fait évoquer notamment une thrombose veineuse, une lymphangite.

L'examen d'un patient œdémateux comprendra impérativement les touchers pelviens, à la recherche d'une étiologie compressive. Un pesage quotidien permettra la surveillance de la régression de l'œdème sous traitement.

## ÉTIOLOGIES

### ► Œdèmes loco-régionaux

Ces œdèmes sont asymétriques, peu mobiles, ne s'accompagnent pas d'hypoprotidémie ni d'hyperaldostérisme.

### ► Œdèmes veineux

Ils prédominent aux membres inférieurs, sont majorés par la chaleur, la station debout prolongée, sont diminués par l'activité musculaire (contre-pression hydrodynamique) et par la surélévation du membre.

L'évolution se fait progressivement vers la fibrose des tissus sous-cutanés (dermite atrophique) :

- Thrombose veineuse profonde : l'œdème peut être fugace si un réseau collatéral s'installe rapidement.
- Insuffisance veineuse primitive et séquelles de thrombose profonde : il s'agit d'un œdème vespéral diminué par la contention ; une participation lymphatique peut l'accompagner expliquant la persistance, parfois, de l'œdème en position déclive prolongée.
- Angiodysplasie ostéodystrophique : syndrome de Klippel-Trénaunay (rare).
- Compression extrinsèque : syndrome du soléaire (œdème fugace survenant à l'orthostatisme ou à l'effort), tumeur pelvienne, adénopathie, syndrome de Cockett (compression de la veine iliaque gauche par l'artère iliaque primitive droite).

### ► Lymphœdèmes

Ils sont indolores, durs, élastiques, ne prennent pas le godet, ont une évolution centripète, touchent les orteils, s'étendent au dos du pied et remontent le membre : ils ne sont pas variables dans le nycthémère et s'accompagnent d'une infiltration progressive de la peau.

Le diagnostic de lymphœdème est d'abord clinique, la lymphographie est un geste qui peut aggraver l'œdème. La lymphographie isotopique, moins agressive, peut être utile au diagnostic. L'épreuve au Bleu d'Evans (l'injection sous-cutanée de 1 à 2 cm<sup>3</sup> s'accompagne d'une diffusion en tache de buvard en cas de stase lymphatique) est un test peu sensible, abandonné du fait du risque de choc anaphylactique.

Des dégénérescences sarcomateuses peuvent rarement s'observer.

### ***Lymphœdème idiopathique***

- congénital : le syndrome de Milroy est une affection autosomale dominante qui apparaît dès la naissance et plutôt au dos des pieds ;
- précoce : le syndrome de Meije touche 8 fois/10 la femme, débute 2 fois sur 3 à l'adolescence ;
- tardif : il peut apparaître après 30 ans, fréquemment après un traumatisme ou une infection locale.

*Œdèmes veineux*

Œdèmes des membres inférieurs

Majorés par la chaleur, par la station debout

Diminués par l'activité musculaire et la surélévation du membre sur insuffisance veineuse

Améliorés par la contention

*Lymphœdèmes*

Œdèmes durs, élastiques, ne prenant pas le godet

Début habituel aux orteils

Signe de Stemmer

**Lymphœdème secondaire**

- iatrogène : après curage ganglionnaire ou radiothérapie ;
- infectieux : après un érysipèle ;
- veineux post-phlébitique : secondaire à des dystrophies capillaires ;
- à un cancer, à une filariose.

**► Œdèmes de revascularisation**

- en aval d'une chirurgie de désobstruction artérielle ;
- après pontage ilio-fémoro-poplitée, par hyperpression du liquide capillaire : il disparaît dans les 3 mois.

**► Œdèmes vasomoteurs (plus fréquents aux mains)**

- vibratoire, par agression capillaire ;
- par troubles microcirculatoires : phénomène de Raynaud, érythermalgie, acrocyanose, algodystrophie.

**► Syndrome RS3PE (*Remitting seronegative symetrical synovitis with pitting edema*)**

Il s'agit d'une forme séro-négative de polyarthrite rhumatoïde du sujet âgé, non érosive, s'associant à un syndrome œdémateux parfois important des extrémités.

**► Œdèmes factices**

- la mise en place d'un garrot entraîne un œdème veineux froid, cyanique (œdème bleu de Charcot) ou un lymphœdème ;
- œdème de non mobilisation prolongée.

**► Œdèmes circonscrits (tableau I.4.III)****Tableau I.4.III****Œdèmes circonscrits****Œdème du membre supérieur**

- Thrombose veineuse du membre supérieur
- Lymphœdème
- Maladie de système : sclérodermie à début œdémateux, syndrome de Shulman, dermatomyosite



suite ►

**Œdème de la face**

- Insuffisance rénale, syndrome néphrotique
- Trichinose
- Œdème allergique : origine médicamenteuse, alimentaire, infectieuse
- Œdème angioneurotique héréditaire

**Œdème en pèlerine (thrombose cave supérieure)**

- Compression médiastinale : adénopathies, tumeur du médiastin
- Maladie thrombosante : syndrome paranéoplasique, maladie de Behçet, déficit en protéine de la coagulation, syndrome des antiphospholipides

## ► Œdèmes généralisés

– L'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose, le syndrome néphrotique et le syndrome néphritique constituent les causes les plus fréquentes d'œdèmes généralisés.

– Origine médicamenteuse : le tableau I.4.IV résume les principaux médicaments susceptibles d'entraîner un état œdémateux à eux seuls. Ils s'observent plus souvent aux membres inférieurs, dans les parties déclives, sont plus fréquents en cas d'insuffisance veineuse associée.

**Tableau I.4.IV****Œdèmes d'origine médicamenteuse****Médicaments modifiant le tonus et/ou la perméabilité capillaire**

Calcium-bloqueurs : ils entraînent une vasodilatation par redistribution des liquides extracellulaires vers les régions déclives, s'observent dès le début du traitement, sont toujours réversibles. Ils sont plus fréquents s'ils sont associés à d'autres vasodilatateurs. Ils sont diminués par les diurétiques ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Vaso-dilatateurs artério-veineux

Amantadine

Barbituriques

Psychotropes

Dérivés nitrés : plus fréquents si insuffisance veineuse

**Par modification hémodynamique rénale**

Anti-inflammatoires non stéroïdiens : l'effet antiprostaglandine des anti-inflammatoires non stéroïdiens accentue l'effet de l'angiotensine II, provoquant une hyperperfusion rénale, une insuffisance rénale fonctionnelle et une rétention hydrosodée

Corticoïdes

Œstrogénostatifs par action aldostérone-like

Médicaments riches en sels : pénicilline, lithium, eau de Vichy

– Œdèmes cycliques idiopathiques : ils surviennent chez la femme en période d'activité génitale, ont une périodicité d'un à quelques jours, sont plutôt rythmés par le cycle menstruel, touchent les extrémités et l'abdomen, sont associés à des céphalées, une irritabilité. Ces œdèmes ont une recrudescence vespérale (rôle de l'orthostatisme). Le poids peut varier de 1 à 2 kg, l'hypotension artérielle est fréquente. L'hyperaldostéronisme secondaire et l'augmentation de la perméabilité capillaire liée à l'hyperœstrogénie relative constante expliquent le syndrome œdémateux. Les diurétiques thiazidiques majorent la symptomatologie. Il faut proposer des progestatifs en 2<sup>e</sup> phase du cycle, éventuellement des anti-aldostérone quelques jours avant les règles.

– Œdèmes de la vie génitale :

- Syndrome prémenstruel et tension mammaire.
- Grossesse : par hyperœstrogénie et hyperminéralocortisolisme.

- Hyperthyroïdie : des œdèmes peuvent inaugurer l'hyperthyroïdie par cardiothyroïose.
- Hypothyroïdie : le myxoedème ne prend pas le godet.

## TRAITEMENT DES ŒDÈMES

Dans les cas où cela est possible, le traitement des œdèmes doit d'abord être étiologique. Des mesures symptomatiques sont habituellement proposées, la contention et le drainage déclive manuel sont les mesures les plus simples. Le traitement symptomatique des œdèmes généralisés doit comporter :

- Une restriction sodée d'environ 4 g de NaCl par jour. Pour cela, il faut éviter certaines eaux minérales (eau de Vichy surtout), l'utilisation de sel de table, la consommation de charcuterie, de fromages, de conserves, de plats préparés du commerce, de lait concentré, de sauces toutes prêtes ou de condiments. La surveillance de la natriurèse permet de contrôler l'efficacité du régime sans sel.
- Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide, pirétanide) en cas d'insuffisance rénale. Les thiazidiques et apparentés ont une demi-vie plus prolongée, variant de 12 à 72 heures selon les molécules. En cas d'hyperaldostéronisme, les médicaments anti-aldostérone trouvent alors leur place (spironolactone, canrénone, amiloride, triamtérène).

# Diagnostic d'une hyperéosinophilie

5

LIONEL PRIN, ANNE-SOPHIE ROUMIER

■ MÉCANISMES DE L'HYPERÉOSINOPHILIE  
■ HYPERÉOSINOPHILIES PARASITAIRES  
■ HYPERÉOSINOPHILIES ET ALLERGIE  
■ HYPERÉOSINOPHILIES ET MÉDICAMENTS

■ HYPERÉOSINOPHILIES ET ONCOLOGIE  
■ HYPERÉOSINOPHILIES ET SIGNES FOCALISÉS  
■ SYNDROME D'HYPERÉOSINOPHILIE ESSENTIELLE  
■ CONCLUSION

Une hyperéosinophilie (HE) sanguine est évoquée lorsque le nombre de polynucléaires éosinophiles circulants excède le chiffre de  $0,5 \times 10^9/L$ . La découverte d'un tel signe requiert une démarche *méthodique* d'investigation en raison de la variété des affections qui peuvent lui être associées.

Quatre circonstances majeures de découverte d'HE peuvent être envisagées :

- Le plus souvent, l'HE sanguine s'inscrit dans un contexte pathologique évocateur. L'anamnèse et les premiers examens cliniques et paracliniques permettent alors d'établir le diagnostic et de traiter la cause de l'HE (allergie, parasitoses, médicaments, vascularite).
- Dans d'autres circonstances, l'HE sanguine est le seul signe d'appel. C'est néanmoins un élément précieux pour guider l'enquête étiologique et permettre la mise en œuvre d'investigations complémentaires utiles au diagnostic (hémapathies malignes...).
- C'est parfois l'atteinte, au premier plan, d'un tissu ou d'un organe qui justifie une consultation en milieu spécialisé. L'HE sanguine et/ou tissulaire peut alors avoir une très grande valeur d'orientation diagnostique (poumon éosinophile, dermatoses...).
- Enfin, plus rarement, l'HE est isolée et l'enquête étiologique demeure infructueuse. La situation devient préoccupante lorsque l'HE reste élevée et persistante. Celle-ci peut précéder, en fait, l'apparition d'une hémopathie maligne, ou annoncer la survenue de lésions viscérales, notamment de cardiopathies.

## ■ MÉCANISMES DE L'HYPERÉOSINOPHILIE

L'éosinophile, produit à partir de progéniteurs de la moelle hématopoïétique, gagne le courant circulatoire pour se localiser dans des tissus, notamment dans les sites de surface en contact avec l'environnement (muqueuse digestive, respiratoire...).

Un excès d'éosinophiles sanguins et/ou tissulaires peut être lié :

- À l'action de facteurs de croissance favorisant la prolifération médullaire. Il s'agit du GM-CSF, de l'IL3, de l'IL5 dont les gènes sont situés dans la région 5q31-q33 du chromosome 5. Nous verrons que certains remaniements chromosomiques intéressant cette région peuvent être à l'origine d'une HE.

– À l'action de facteurs chimiotactiques favorisant la mobilisation et le recrutement tissulaire des éosinophiles. Certains médiateurs libérés lors d'une réponse inflammatoire attirent les éosinophiles et d'autres cellules inflammatoires. C'est le cas des médiateurs lipidiques (leucotriènes, *Platelet Activating Factor* ou *PAFacether*) ou des anaphylatoxines (C5a). En revanche d'autres médiateurs (cytokines, chimiokines) ont une action plus ciblée sur les éléments de la lignée éosinophile. Il s'agit de l'IL5 mais aussi des chimokines RANTES, MIP1a, MCP3 et surtout de l'eotaxine.

– À l'expression accrue, sur les éosinophiles et sur l'endothélium, de molécules d'adhérence. Celles-ci favoriseront la domiciliation sélective des éosinophiles dans certains tissus.

L'éosinophile exprime à sa surface de nombreux récepteurs membranaires constitutifs ou surtout inductibles. L'action coordonnée de ces différents signaux membranaires aboutit à l'expression d'un programme fonctionnel. Ces signaux peuvent induire différents profils de réponse (survie ou apoptose de la cellule, sécrétion de médiateurs inflammatoires, production de radicaux libres, libération de protéines cationiques toxiques pour les tissus...) qui conditionneront le niveau d'implication physiopathologique de l'éosinophile au sein d'un tissu. Ainsi certains travaux récents ont mis l'accent sur des altérations des processus d'apoptose des éosinophiles entraînant une survie prolongée de ces cellules qui peut expliquer certains cas d'HE chronique.

## HYPERÉOSINOPHILIES PARASITAIRES

Devant une HE, on évoque de principe une cause parasitaire et surtout une helminthiase tissulaire et/ou digestive. Les données de l'anamnèse et le contexte clinique peuvent être très évocateurs. La notion de séjour, même ancien, en zone d'endémie parasitaire sera recherchée en première intention. Le lieu du voyage mais aussi les conditions du séjour (alimentation, bains en eau douce...) peuvent avoir une grande valeur indicative. Si le sujet a séjourné en pays tropical, quatre étiologies principales doivent être évoquées (bilharzioses, filarioses, ankylostomose, anguillulose). Si le sujet n'a pas quitté la France métropolitaine, on recherchera en priorité devant une HE élevée : une toxocarose (*larva migrans*), une ascaridiose, une distomatose hépatique, voire une myiase ou une trichinose. Si l'HE est plus modérée d'autres parasitoses autochtones seront évoquées (oxyurose, taeniose, hydatidose, anisakiase, trichocéphalose). Dans les tableaux I.5.I et I.5.II sont rapportés les principaux éléments évocateurs et les examens complémentaires qui guideront le diagnostic de parasitoses autochtones (tableau I.5.I) ou tropicales (tableau I.5.II).

**Tableau I.5.Ia** Parasitoses autochtones : HE massives

| Parasitoses<br>Parasites                                                                      | Éléments évocateurs                                                                                                                                                      | Diagnostic                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Toxocarose</b><br>– <i>Toxocara canis</i><br>– <i>Toxocara cati</i><br>Impasse parasitaire | – HE +++<br>– Absence de courbe de Lavier<br>– Enfant, syndrome de Larva migrans viscérale, atteinte oculaire...<br>– Contact avec des animaux domestiques (chien, chat) | – Sérologie ++                                                            |
| <b>Ascaridiose</b><br>– <i>Ascaris lumbricoides</i>                                           | – HE +++<br>– Courbe de Lavier<br>– Syndrome de Löfller<br>– Consommation d'aliments, d'eaux souillées                                                                   | – Selles<br>(œufs détectés après 2 mois)<br>– Sérologie ± (phase précoce) |

suite ➤

| Parasitoses<br>Parasites                                                    | Éléments évocateurs                                                                                                                                                                        | Diagnostic                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Distomatose hépatique</b><br>– <i>Fasciola hepatica</i>                  | – HE +++<br>– Courbe de Lavier<br>– Hépatite – Angiocholite<br>– Consommation de cresson...                                                                                                | – Selles<br>(œufs détectés après 3 mois)<br>– Sérologie + (phase précoce)                      |
| <b>Trichinose</b><br>– <i>Trichinella spiralis</i>                          | – HE ++<br>– Courbe de Lavier<br>– Myalgies, œdèmes de la face, des paupières, fièvre...<br>– Épidémies<br>– Consommation de gibier (sanglier), de viande peu cuite ou crue (porc, cheval) | – Sérologie ++<br>– Biopsie musculaire (larves détectées après 3 semaines)<br>– Dosage des CPK |
| <b>Myiase</b><br>– <i>Hypoderma bovis</i><br>(larves de mouches ou varrons) | – HE ++<br>– Absence de courbe de Lavier<br>– Tuméfaction sous-cutanée, pseudofuronculose<br>– Pays d'élevage (bovins)                                                                     | – Extériorisation à la peau d'une larve<br>– Excrèse de la larve (chute de l'HE)               |

Tableau I.5.1b

## Parasitoses autochtones : HE modérées

| Parasitoses<br>Parasites                                                                                             | Éléments évocateurs                                                                                                                                                                                     | Diagnostic                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Oxyurose</b><br>– <i>Enterobius vermicularis</i><br>– Endocavitaire (tube digestif)<br>– Possibles réinfestations | – HE +<br>– Courbe de Lavier<br>– Enfant, prurit anal, vulvo-vaginite, irritabilité<br>– Contact d'animaux, géophagie                                                                                   | – Scotch test<br>(œufs à partir du 21 <sup>e</sup> jour)               |
| <b>Teianiasis</b><br>– <i>Taenia saginata</i><br>– <i>Taenia solium</i>                                              | – HE +<br>– Absence de courbe de Lavier<br>– Anorexie ou boulimie, épigastalgies<br>– Consommation de viande de bœuf ou de porc peu cuite ou crue                                                       | – Présence d'anneaux aplatis dans les selles (dans les sous-vêtements) |
| <b>Hydatidose</b><br>– <i>Echinococcus granulosus</i><br>– Endocavitaire                                             | – HE ± (fissuration)<br>– Absence de courbe de Lavier<br>– Hépatomégalie<br>– Complications : fissuration, infection, rupture de kyste<br>– Région d'élevage de moutons, contact avec chiens de bergers | – Sérologie ++<br>– Imagerie (jamais de ponction ++)                   |
| <b>Echinococcose alvéolaire</b>                                                                                      | – HE +<br>Est de la France                                                                                                                                                                              | – Sérologie ++                                                         |
| <b>Anisakiase</b><br>– <i>Anisakis</i>                                                                               | – HE +<br>– Signes intestinaux, douleurs abdominales<br>– Consommation de poissons crus (harengs)                                                                                                       | – Endoscopie digestive ou examen histopathologique (larves)            |
| <b>Trichocéphalose</b><br>– <i>Trichuris trichiura</i><br>(rare en France)                                           | – HE +<br>– Courbe de Lavier<br>– Souvent asymptomatique                                                                                                                                                | – Selles<br>(œufs détectés en 1 à 3 mois)                              |

**Tableau I.5.II** Parasitoses tropicales : HE massives

| Parasitoses<br>Parasites                                                                | Éléments évocateurs                                                                                                                                                                            | Diagnostic                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Filariose</b><br>– Loa loa (Afrique de l'ouest)                                      | – HE +++<br>– HE persistante (après 15 ans)<br>– Prurit avec œdèmes migrants :<br>œdèmes fugaces de Calabar.<br>– Déplacement sous-cutané de<br>macrofilaires.<br>– Endocardite fibroblastique | – Sérologie ++<br>– Recherche de microfilaires (mf)<br>• mf sanguicoles à midi (loa-loa)<br>• mf sanguicoles à minuit<br>(filariose lymphatique)<br>– Biopsie cutanée exsangue<br>(onchocercose) |
| – Filariose lymphatique<br><i>Wuchereria bancrofti</i>                                  | – Lymphangite, elephantiasis                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                  |
| – Onchocercose<br><i>Onchocerca volvulus</i>                                            | – Nodules sous-cutanés, atteintes<br>oculaires                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Bilharzioses</b><br>– <i>Schistosoma haematobium</i><br>– <i>Schistosoma mansoni</i> | – HE +++<br>– Hématurie, granulomes vésicaux<br>– Signes hépato-digestifs<br>(diarrhée, cirrhose...)                                                                                           | – Sérologie ++<br>– Selles et urines (œufs)<br>– Biopsie de la<br>muqueuse rectale (œufs)                                                                                                        |
| <b>Anguillulose</b><br>– <i>Strongyloides stercoralis</i>                               | – HE +++ (oscillante)<br>– Signes de Larva currens cutanés<br>(éruption cutanée, migration des<br>larves)<br>– Duodénite                                                                       | – Selles (larves : méthode<br>de Baerman)<br>– Sérologie                                                                                                                                         |
| <b>Ankylostomose</b><br>– <i>Ankylostoma duodenale</i><br>– <i>Necator americanus</i>   | – HE +++<br>– Syndrome de Löfller<br>– Duodénite<br>– Anémie ferriprive                                                                                                                        | – Selles (œufs et larves)<br>– Sérologie                                                                                                                                                         |

L'aspect de la courbe de l'HE sanguine et son évolution dans le temps peuvent aussi guider l'enquête étiologique. Quatre situations particulières peuvent être retenues :

- On peut retrouver la classique courbe de Lavie : après une phase de latence de quelques jours à 2 mois après l'infestation, selon les espèces, on note une ascension rapide de l'HE (phase invasive de pénétration larvaire puis de maturation tissulaire) qui atteint un maximum (hyperleucocytose souvent massive :  $20 \text{ à } 50 \times 10^9/\text{L}$  avec parfois  $\text{HE} > 50 \%$ ) suivie d'une décroissance rapide puis lente de l'HE avec ou sans normalisation du taux d'éosinophiles sanguins.
- L'HE peut aussi rester élevée de manière durable lorsqu'il s'agit d'une impasse parasitaire (infestation accidentelle de l'homme par des parasites dont l'hôte naturel est un animal : exemple de *Toxocara canis*). Ces larves d'helminthes « égarées » immatures et à migration erratique, peuvent induire des réactions inflammatoires locales intenses (syndrome de *Larva migrans* viscérale).
- L'HE peut évoluer par pics successifs lors de réinfestations (oxyurose) ou être cyclique et oscillante (anguillulose : cycle interne d'auto-infestation).
- L'HE peut enfin être très modérée ( $0,5 \text{ à } 1 \times 10^9/\text{L}$ ), voire absente à la phase d'état puis à la phase chronique de l'infection, ou encore lorsqu'un organe creux (tube digestif) constitue la niche écologique du parasite.

En l'absence d'éléments évocateurs ou pour confirmer le diagnostic, des examens complémentaires seront pratiqués. Le sérodiagnostic parasitaire est souvent utile, notamment à la phase précoce de l'invasion tissulaire (réponse anticorps, réponse éosinophile) lorsqu'il s'agit d'une impasse parasitaire (toxocarose). Dans des délais retardés, souvent de plusieurs semaines, les examens répétés de selles réa-



lisés à la phase d'état permettront la mise en évidence d'œufs ou de larves (diagnostic rétrospectif). Certaines explorations plus spécifiques seront parfois indispensables (tableaux I.5.I et I.5.II). Si l'enquête parasitologique demeure infructueuse, un traitement anti-helminthique d'épreuve, réalisé sous surveillance (suivi de l'HE), peut être proposé. En revanche, toute corticothérapie aveugle est à proscrire formellement (risque de syndrome d'hyperinfestation parasitaire).

## HYPERÉOSINOPHILIES ET ALLERGIE

L'allergie est la deuxième cause à évoquer devant une HE, surtout si celle-ci est modérée ( $0,5$  à  $1 \times 10^9/L$ ). Le contexte est souvent très évocateur (terrain atopique, tableaux de rhinite, d'asthme, de conjonctivite, de dermatite atopique, d'urticaire...). L'HE sanguine peut être fluctuante (disparition lors de surinfections bactériennes). L'afflux d'éosinophiles domine parfois dans les tissus (présence d'éosinophiles dans les sécrétions nasales dans le cas de rhinites allergiques, ou de médiateurs de l'éosinophile dans les larmes lors de conjonctivites). Les examens complémentaires confirmeront et orienteront la conduite à tenir (interrogatoire, tests cutanés ou prick tests, dosage sérique des IgE totales, des IgE spécifiques). Les réactions d'hypersensibilité dépendante d'IgE vis-à-vis de différents allergènes (pollens, acariens, moisissures, phanères d'animaux...) sont parfois clairement établies (asthme allergique) ou moins évidentes (asthme intrinsèque), voire absentes (non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome ou NARES). Devant un asthme ancien et/ou sévère trois circonstances méritent d'être individualisées. La notion d'intolérance à l'aspirine ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens avec asthme, polypose nasale proliférante évoquera une maladie de Widal. La notion de toux ramenant des « moules bronchiques » (bouchons mycéliens) avec des taux élevés d'IgE sériques et des aspects singuliers en imagerie (mise en évidence de bronchocèles ou « impactions mucoïdes » avec aspect en doigt de gant, broncheectasies proximales en tomodynamométrie) évoquera l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. Enfin un asthme sévère avec HE élevée et persistante associée à des signes neurologiques (paresthésies ou tableaux de mono- ou multinévrites) doit faire craindre le développement d'une angéite de Churg et Strauss.

## HYPERÉOSINOPHILIES ET MÉDICAMENTS

Il faut rechercher, de principe, l'éventualité d'une cause médicamenteuse devant la survenue d'une HE sanguine. Celle-ci est le plus souvent modérée, associée à des signes cliniques variés mais parfois très évocateurs lorsqu'il s'agit de signes cutanés (prurit, rash, urticaire...) et/ou respiratoires (dyspnée, toux sèche, image radiologique d'infiltrats plus ou moins fugaces ou tableau de pneumonie interstitielle). La liste des médicaments incriminés est très longue (anti-infectieux, anti-inflammatoires, psychotropes, hypoglycémisants, anti-coagulants...) et ne cesse d'être réactualisée. Les mécanismes en cause sont multiples et divers. Il peut s'agir d'une allergie (pénicilline) ou d'une pseudo-allergie (réaction anaphylatoïde, liée à une histaminolibération non dépendante d'IgE, ou à l'action d'anaphylatoxines...). Dans la majorité des cas, nous ne disposons pas d'éléments objectifs permettant d'affirmer le mécanisme en cause et l'imputabilité d'un médicament. C'est le plus souvent la régression des signes cliniques à l'arrêt du traitement qui confirme l'origine de l'HE. Dans d'autres circonstances, les relations de cause à effet sont plus évidentes. C'est le cas lors de traitements utilisant des facteurs de croissance ou des cytokines (GM-CSF, IL2) ou lors de

greffe de moelle osseuse (survenue d'HE associée à une réaction du greffon contre l'hôte). L'HE peut aussi apparaître chez les sujets dialysés (emploi de membrane de cuprophane ou utilisation de formaldéhyde pour la stérilisation) ou après splénectomie ou radiothérapie. Certaines HE sont observées au cours d'intoxication chronique (sulfate de cuivre, vapeur de mercure, phosphore, sulfate de carbone, benzène, huile toxique...). Le syndrome myalgie-éosinophilie attribué à la prise de L-tryptophane apparaît surtout lié à l'existence de contaminants présents dans le produit.

## ■ HYPERÉOSINOPHILIES ET ONCOLOGIE

Une HE sanguine peut annoncer ou accompagner la survenue de divers types de cancers (tumeurs solides, comme les carcinomes pulmonaires, ou hémopathies malignes). Elle est souvent réactionnelle, liée à la production de facteurs de croissance (GM-CSF) ou de cytokines (IL3, IL5) par les cellules tumorales. L'exérèse chirurgicale d'une tumeur primitive peut entraîner la disparition progressive de l'éosinophilie. L'HE sanguine peut aussi témoigner d'une anomalie clonale affectant les cellules hématopoïétiques, voire la lignée éosinophile elle-même. Devant toute HE chronique inexpiquée, on doit rechercher une hémopathie maligne sous-jacente avant d'évoquer le syndrome d'hyperéosinophilie essentielle ou SHE. Trois situations d'HE chronique inexpiquée peuvent être individualisées.

### ■ *HE chronique « isolée »*

Dans ces circonstances, certains signes (hépatomégalie, splénomégalie, anémie, thrombopénie) permettent de craindre le développement d'une hémopathie (syndrome myéloprolifératif, myélodysplasie ?) mais cette hypothèse ne peut être confirmée par l'étude du caryotype médullaire ou les analyses de cytogénétique moléculaire. Il n'est pas aisé de faire la part entre une leucémie à éosinophiles et un SHE, d'autant que certains « SHE » se transforment après plusieurs années d'évolution en une hémopathie maligne (leucémie aiguë myéloïde) ou en sarcomes granulocytaires (chloromes). Une grande vigilance s'impose donc dans le suivi de ces HE. Certains auteurs ont évoqué l'intérêt de nouveaux marqueurs permettant de distinguer SHE et leucémie. Dans les formes leucémiques, on noterait une expression accrue du gène de la tumeur de Wilms (WT1).

### ■ *HE chronique avec hémopathie*

Dans ces circonstances, l'hémopathie myéloïde ou lymphoïde suspectée sera confirmée ultérieurement par l'évolution des signes cliniques et les résultats d'examen complémentaires (étude du caryotype, analyses de cytogénétique moléculaire, recherche d'une prolifération clonale, multi-plex fish, southern, recherche de transcrits de fusion...).

L'HE médullaire et/ou sanguine s'intègre parfois dans un cadre nosologique bien défini. C'est le cas dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie aiguë myéloblastique de type LAM4 Eo avec l'inversion du chromosome 16, ou les lymphomes. Dans ces circonstances, les éosinophiles dérivent du clone leucémique. Dans la maladie de Hodgkin, les lymphomes malins non hodgkiniens, les lymphomes épidermotropes (syndrome de Sezary, mycosis fungoïde) ou pléïomorphes, l'HE sanguine ou tissulaire (ganglion) peut être un signe précoce qui témoigne de la production en excès de facteurs de croissance par le clone malin qui prolifère.

On évoque une « leucémie à éosinophiles » lorsqu'une blastose ou des anomalies cytogénétiques clonales accompagnent l'HE chronique. Le plus souvent, les remaniements chromosomiques observés sont des éléments utiles pour appréhender le caractère clonal de la prolifération. Ils n'apportent pas toujours d'indications pour établir un lien entre le développement de l'HE et le processus leucémogène. C'est le cas lorsque la translocation intéresse le chromosome 8 et le gène codant le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes ou *FGFR1* (t (8 ; 13) (p11 ; q12) ; t (8,9) (p11 ; q34) ; t (6,8) (q27 ; p11) ou le chromosome 5 et le gène codant la chaîne  $\beta$  du récepteur du facteur de croissance des plaquettes ou *PDGF  $\beta$*  (t (5 ; 12) (q33, p13). En revanche, une relation de cause à effet a pu être établie lorsque le réarrangement chromosomique intéresse le chromosome 5 où sont situés les gènes codant le GM-CSF, l'IL3, l'IL5. Cette translocation (t (5,14) (q31, q32)) induit l'expression dérégulée du gène codant l'IL3. Cette observation a été faite dans le cadre d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou LAL de type B. L'HE peut aussi être liée à une anomalie clonale qui affecte directement la lignée éosinophile elle-même. Des techniques spécialisées (inactivation de l'X) permettent de détecter cette anomalie chez la femme.

### ► **HE chronique et prolifération de lymphocytes T**

Dans certaines HE chroniques, des proliférations clonales de lymphocytes T ont été mises en évidence, intéressant surtout les proliférations Th2. D'autres observations ponctuelles ont permis de caractériser, par études en cytométrie de flux, des modifications phénotypiques affectant certaines sous-populations de lymphocytes circulants. Des populations cellulaires CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> productrices d'IL5 ont été identifiées. D'autres cas explorés révèlent l'existence de T lymphocytes CD3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> dans le sang. Ces modifications phénotypiques ne s'accompagnent pas toujours d'une hyperlymphocytose sanguine mais une recherche d'anomalies cytogénétiques clonales s'impose. Certaines de ces formes d'HE chroniques évoluent vers un lymphome T.

## ► **HYPERÉOSINOPHILIES ET SIGNES FOCALISÉS**

L'HE n'est parfois qu'un signe annexe qui s'intègre dans un tableau clinico-biologique évocateur. On peut citer l'exemple des vascularites (Churg et Strauss, périartérite noueuse), de maladies auto-immunes (pemphigoïde bulleuse) ou des déficits immunitaires (syndrome de Wiskott-Aldrich, Syndrome de Job ou maladie de Buckley avec hyperIgE sérique, syndrome d'Omenn). En revanche, l'atteinte au premier plan d'un tissu ou d'un organe justifie parfois une consultation en milieu spécialisé pour préciser le diagnostic.

### ► **Poumon éosinophile**

En dehors d'un contexte évocateur d'asthme, c'est le lavage broncho-alvéolaire (LBA) plus que l'HE sanguine, inconstante, qui permet le plus souvent d'évoquer ce diagnostic devant la survenue de manifestations respiratoires inexplicables. Quatre causes seront recherchées en priorité (parasites, médicaments, mycoses, vascularites). Dans le cadre des **parasitoses**, l'infiltrat pulmonaire peut être labile (syndrome de Löffler, évoquant surtout l'ascaridiose, plus rarement d'autres helminthes à migration pulmonaire : anguillule, ankylostome) ou prolongé (syndrome de larva migrans viscérale dû à la toxocarose, poumon

éosinophile tropical ou syndrome de Weingarten dû à des microfilaires : intérêt du sérodiagnostic). La prise de médicaments très variés peut être à l'origine de troubles respiratoires évoluant parfois vers un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë. Il n'existe pas de manifestations cliniques ou radiologiques à caractère spécifique et c'est souvent l'évolution favorable dès l'arrêt de la prise médicamenteuse qui a une valeur indicative. Devant un tableau d'asthme ancien avec HE sanguine élevée et hyperIgE sérique, il faudra rechercher soit une **angéite de Churg et Strauss** (rhinite associée, altération de l'état général, syndrome inflammatoire, signes neurologiques, cutanés, digestifs et surtout cardiaques) soit une **aspergillose bronchopulmonaire allergique** (ABPA, présence d'IgG et d'IgE spécifiques vis-à-vis d'*Aspergillus fumigatus*, signes radiologiques évocateurs, taux très élevé d'IgE totales qui baisse après corticothérapie).

Dans certaines circonstances, aucune cause n'est retrouvée. On évoque alors la pneumonie chronique à éosinophiles ou maladies de Carrington. C'est une alvéolite à éosinophiles associée à une HE sanguine de niveau variable. Les images radiologiques sont parfois évocatrices (image en « cimier de casque », image en négatif d'un OAP...) mais souvent très polymorphes. Après une enquête étiologique très rigoureuse la corticothérapie sera proposée. Son efficacité spectaculaire sera un élément de confirmation du diagnostic.

## ► **Peau et HE**

Un très grand nombre d'affections dermatologiques peuvent être associées à une HE sanguine ou tissulaire.

Parfois l'ensemble du tableau clinico-biologique associé aux signes cutanés et à l'HE oriente le diagnostic. C'est le cas lors de manifestations allergiques, de réactions d'hypersensibilité (dermatite atopique, urticaire, angio-œdème, réaction médicamenteuse, dermatite parasitaire) ou dans un contexte de vascularite (Churg et Strauss), de lymphome (mycosis fungoïde, Sezary, papulose lymphomatoïde), de mastocytose systémique.

Ailleurs les signes cutanés sont par eux-mêmes très évocateurs. C'est le cas dans les dermatoses bulleuses (pemphigoïde, pemphigoïde gestationis, incontinentia pigmenti, dermatite herpétiforme), les proliférations tumorales bénignes (le granulome éosinophile des tissus mous ou maladie de Kimura, l'hyperplasie angio-lymphoïde avec éosinophiles), la folliculite pustuleuse à éosinophiles décrite par Ofuji, la cellulite à éosinophiles d'évolution bénigne ou syndrome de Wells (image en « flammèche » en histologie) ou l'angio-œdème cyclique décrit par Gleich (prise de poids avec œdèmes volumineux d'apparition brutale, associés à une HE massive et suivis d'une résolution plus ou moins rapide des signes cliniques et de l'HE).

## ► **HE et maladies digestives**

L'HE sanguine ou tissulaire se rencontre dans de nombreuses affections digestives dans un contexte souvent très évocateur (parasitose, maladie coeliaque, rectocolite hémorragique, maladie de Whipple, maladie de Crohn, hémopathie à localisation digestive, vascularite). Des signes d'atteinte hépatique peuvent être au premier plan (parasites, médicaments, hémopathies, cholangite sclérosante primitive...).

En revanche, il existe des circonstances où la cause de l'HE à localisation digestive reste indéterminée. C'est le cas de la gastro-entérite à éosinophiles (GEE). Une origine allergique (allergie alimentaire ?) a été évoquée. Différentes formes cliniques ont été décrites (tableaux de pseudo-péritonite avec ascite riche en éosinophiles, de sub-occlusion, de malabsorption...). L'anisakiasse peut présenter certaines similitudes avec la GEE.

## HE et signes musculaires

Les manifestations cliniques sont très évocatrices dans le cas de la trichinose ou dans la fasciite de Shulman (HE avec douleur et gonflement des muscles, limitation des mouvements et induration des tissus sous-cutanés, aplasie...). Le tableau « myalgie-éosinophilie » s'observe, nous l'avons vu, chez les patients traités par L-tryptophane.

## SYNDROME D'HYPERÉOSINOPHILIE ESSENTIELLE (SHE)

Il s'agit d'une affection rare, de cause inconnue. Selon les critères de Chusid, le SHE associe une HE massive ( $> 1,5 \times 10^9/L$ ), inexpliquée, évoluant depuis au moins 6 mois, associée à des atteintes multiviscérales, surtout cardiaques. C'est un diagnostic d'exclusion qui ne sera évoqué qu'après une enquête étiologique rigoureuse. Il faut retenir qu'une HE chronique persistante inexpliquée peut être le signe précoce d'une hémopathie maligne sous-jacente. Les éléments évocateurs, mais non décisifs, pour le diagnostic de SHE sont les suivants :

- Dans 80 % des cas il s'agit d'hommes ayant entre 20 et 50 ans.
- Il n'existe pas de signes d'appel spécifiques (découverte fortuite d'une HE ou signes cliniques très variés avec ou sans altération de l'état général).
- Les signes cardiaques peuvent être évocateurs lorsqu'il s'agit d'une fibrose endomyocardique mais de nombreux autres signes peuvent être observés (choc cardiogénique, adiasstolie, troubles du rythme, signes associés à une valvulopathie...). Les signes neurologiques peuvent se traduire par une atteinte centrale (confusion ataxie) ou périphérique (mononévrite sensitive). Le diagnostic de SHE peut être discuté lorsque d'autres manifestations cliniques, cutanées, digestives ou respiratoires sont associées à l'HE (diagnostic différentiel avec une dermatose, une gastroentérite à éosinophiles, une maladie de Carrington...).

Dans certains cas de SHE, on observe une évolution rapidement favorable après corticothérapie. En revanche il existe des formes cortico-résistantes où les patients doivent bénéficier d'examens cliniques répétés avec une surveillance régulière à la fois biologique (anomalies de la NFS, élévation de la vitamine B12 sérique, des phosphatases alcalines leucocytaires, étude du caryotype, examens orientés de cytogénétique moléculaire...) mais aussi cardiovasculaire (ECG, échocardiographie bidimensionnelle tous les 6 mois, voire biopsie endocardique...). Dans ces formes résistantes à la corticothérapie, des traitements complémentaires ont été proposés, notamment l'interféron alpha associé ou non à l'hydroxyurée. En cas d'échec l'étoposide pourrait être indiqué.

## CONCLUSION

La découverte d'une HE sanguine et/ou tissulaire peut être d'une aide précieuse au clinicien qui mène son enquête diagnostique. Elle peut aussi contribuer à mieux comprendre l'implication de l'éosinophile dans de nombreux mécanismes physiopathologiques. Depuis 20 ans, on note un foisonnement d'idées nouvelles sur les propriétés de cette cellule capable de réguler la réponse immune et la réaction inflammatoire mais aussi d'agir comme une cellule effectrice cytotoxique, aux effets délétères sur les tissus. La poursuite de ces travaux de recherche facilitera le développement d'approches thérapeutiques innovantes mieux adaptées.

# Thrombose veineuse profonde et thrombose récidivante. Démarche diagnostique

ULRIQUE MICHON-PASTUREL

- DÉFINITION
- ÉPIDÉMIOLOGIE
- RECONNAÎTRE ET DIAGNOSTIQUER LES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES
- ÉTIOLOGIE
- ANOMALIES CONSTITUTIONNELLES ET ACQUISES DE L'HÉMOSTASE RESPONSABLES DE THROMBOSE
- ANOMALIES ACQUISES DE L'HÉMOSTASE À L'ORIGINE DE THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES
- POUR LA PRATIQUE

## ■ DÉFINITION

Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs et embolie pulmonaire sont les deux pôles d'expression d'une même maladie : la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Les facteurs favorisant la survenue d'une thrombose veineuse sont connus depuis longtemps : en 1856 Rudolph Virchow décrivait la triade classique associant ralentissement de l'écoulement sanguin (veinostase), altération de la paroi vasculaire (inflammation, lésion), et modification de l'hémostase (hypercoagulabilité ou thrombophilie). L'étude des facteurs de thrombophilie a connu une avancée considérable au cours de ces dernières années, avec une meilleure compréhension des bases moléculaires des anomalies de l'hémostase responsables de thrombose.

On parle de thrombophilie pour désigner les situations cliniques définies par la survenue de thromboses veineuses profondes récidivantes, précoces ou d'allure spontanée. Les anomalies responsables de thrombophilie sont le plus souvent à l'origine d'un hyperfonctionnement de la coagulation (c'est le cas des déficits en inhibiteur physiologique de la coagulation, protéine C, protéine S, antithrombine) ou de modifications de facteurs de la coagulation.

## ■ ÉPIDÉMIOLOGIE

La MTEV est fréquente, elle représente la troisième cause de mortalité vasculaire après les coronaropathies et les accidents vasculaires cérébraux.

Son incidence annuelle est estimée à environ un cas pour 1 000 habitants (le nombre d'embolies pulmonaires en France est estimé à environ 100 000/an). Le pourcentage de thromboses veineuses récidivantes est d'environ 5 % par an. Outre l'analyse classique des facteurs de risque de thrombose veineuse, l'enquête étiologique est fonction du caractère précoce, familial et spontané de l'évènement thrombotique.

## RECONNAÎTRE ET DIAGNOSTIQUER LES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

### ■ *Signes cliniques*

Les signes cliniques de thrombose veineuse des membres inférieurs manquent à la fois de sensibilité (ils peuvent être absents) et de spécificité (d'où le problème des diagnostics différentiels).

### ■ **Signes cliniques évocateurs de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs**

- La douleur spontanée ou provoquée par la palpation est présente dans plus de la moitié des cas. Le signe de Homans est la survenue d'une douleur à la face postérieure du mollet lors de la manœuvre de dorsi-flexion du pied. Il n'est ni sensible ni spécifique.
- L'œdème : ferme et souvent inflammatoire, il ne prend pas le godet et est à l'origine d'une perte du ballant du mollet.
- Les signes inflammatoires d'accompagnement associent une élévation de la température cutanée et un aspect érythémateux ou luisant de la jambe (pouvant s'accompagner d'une fébricule).
- Les formes cliniques particulières :
  - La phlébite bleue ou thrombose veineuse ischémisante : c'est une urgence médico-chirurgicale, la thrombose veineuse profonde étant à l'origine d'une obstruction artérielle avec ischémie de membre.
  - Le syndrome de Cockett : cette thrombose veineuse iliaque primitive gauche favorisée par une compression par l'artère iliaque primitive droite est révélée par une pseudo-cruralgie gauche.
  - Les formes fébriles pures : la fébricule, parfois associée à une tachycardie, ou un syndrome inflammatoire biologique isolé, peut résumer la symptomatologie thrombotique.
  - La survenue de thromboses veineuses profondes récidivantes alors qu'un traitement anti-coagulant par anti-vitamine K a été institué, évoque des thromboses paranéoplasiques ou phénomène de Trousseau.

### ■ **Thromboses du membre supérieur**

Elles sont volontiers favorisées par un effort ou par un cathéter veineux. Précédé par une douleur, l'œdème s'installe rapidement, débutant habituellement à la face dorsale de la main puis s'étendant à la face interne du bras puis au creux axillaire. Un syndrome du défilé thoraco-brachial doit impérativement être recherché.



## ► **Formes cliniques particulières**

- La thrombose de la veine cave supérieure réalise un syndrome cave supérieur (céphalées, œdème en pèlerine, cyanose), complet ou d'expression clinique discrète du fait du développement rapide d'une circulation veineuse collatérale profonde.
- La thrombose de la veine porte est souvent asymptomatique et révélée par une symptomatologie digestive retardée (splénomégalie, hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, ascite, ictère).
- La thrombose des veines sus-hépatiques réalise le syndrome de Budd-Chiari (douleurs abdominales, diarrhée, hépatomégalie et ascite).

## ► **Examens complémentaires**

Ils doivent confirmer la thrombose veineuse profonde :

- L'examen de référence a longtemps été la **phlébographie**. Cet examen est abandonné par la plupart des équipes du fait des contraintes qu'il impose. La phlébographie est envisagée lorsque les autres explorations, notamment l'écho-Doppler veineux, sont négatives, ou en cas de thrombose de siège atypique, ou s'il existe un contexte de thrombose veineuse récidivante avec syndrome post-phlébitique rendant les données de l'écho-Doppler difficilement interprétables.

► **Dosage des D dimères** : c'est l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui a permis de mieux séparer les produits de dégradation de la fibrine et de disposer de dosages spécifiques. Les D dimères représentent les produits de dégradation de la fibrine par la plasmine et sont spécifiques.

► **Fragment 1 + 2 de la prothrombine** : à la différence des D dimères qui représentent un marqueur d'activation du système fibrinolytique, le dosage des fragments 1 + 2 de la prothrombine est un marqueur d'activation de la coagulation : il représente des métabolites intermédiaires reflétant la génération de thrombine. La transformation de prothrombine en thrombine libère effectivement ces fragments, qui peuvent être dosés par méthode ELISA.

- L'**écho-Doppler veineux** des membres inférieurs est un examen non agressif, pouvant être répété s'il est négatif. L'étude Doppler couplée à l'échographie permet d'une part une localisation morphologique du thrombus, d'autre part une étude hémodynamique associée à une étude des structures adjacentes, notamment à la recherche d'un facteur compressif. Cet examen est facilité par le codage couleur, et a une spécificité et une sensibilité proches de 100 % en cas de thrombus proximal, moins élevées pour l'étude des thrombus sous-poplités.

- **Imagerie par résonance magnétique** : l'angio-IRM aura vraisemblablement une place à prendre dans le diagramme diagnostique d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Cependant son accessibilité et son coût en limitent actuellement les indications.

- L'**angio-scanner** est indiqué dans les thromboses des veines caves ou portale.

- Les **D dimères** : les D dimères sont des marqueurs biologiques de l'activité fibrinolytique réactionnelle à la thrombose veineuse. Ils peuvent être dosés par une méthode semi-quantitative grossière (D dimères Latex) et par une méthode quantitative beaucoup plus précise (D dimères ELISA). Le taux de D dimères est habituellement élevé lors des thromboses veineuses, mais n'est pas spécifique de cette pathologie. La valeur prédictive positive d'une élévation des D dimères est faible (d'environ 50 %). Les D dimères ont par contre une très grande sensibilité et donc une très forte valeur prédictive négative, proche de 95-100 %. Leur intérêt réside donc dans le fait qu'un dosage normal permet pratiquement d'éliminer une maladie thrombo-embolique. Ils sont donc particulièrement utiles en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, leur négativité permettant d'éviter dans un contexte clinique évocateur la réalisation d'examens à visée diagnostique agressifs.

## ÉTIOLOGIE

### ■ **Analyse des facteurs de risque de thrombose veineuse**

L'analyse des facteurs de risque de maladie thrombo-embolique associe d'une part l'analyse des situations cliniques à risque de thrombose, d'autre part les anomalies de l'hémostase, constitutionnelles ou acquises, prédisposant aux thromboses.

| Situations cliniques à risque de thrombose                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immobilisation<br>Chirurgie (orthopédique, générale, gynécologique, neurochirurgie)<br>Accident vasculaire cérébral<br>Infarctus du myocarde<br>Cancer<br>Âge > 40 ans, sexe féminin<br>Antécédent de thrombose veineuse profonde<br>Grossesse<br>Contraception orale (œstroprogestative)<br>Obésité, voyage prolongé |

## ■ ANOMALIES CONSTITUTIONNELLES ET ACQUISES DE L'HÉMOSTASE RESPONSABLES DE THROMBOSE

### ■ **Anomalies constitutionnelles**

Ces anomalies de l'hémostase à transmission autosomique dominante sont responsables de thrombophilie constitutionnelle. L'essor des techniques de biologie moléculaire et d'étude de l'hémostase a permis leur identification. Les plus fréquentes sont des déficits en inhibiteur physiologique de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S), la résistance à la protéine C activée (RPCa), la mutation G 20210 A dans le gène de la prothrombine. Ces anomalies constitutionnelles sont retrouvées chez environ 50 % des patients ayant présenté des thromboses veineuses particulièrement précoces, récidivantes ou familiales.

– *Résistance à la protéine C activée* : décrite en 1993 par Dahlbäck, la RPCa apparaît actuellement comme un facteur de risque fréquent de thrombose veineuse puisqu'elle est retrouvée chez 20 à 40 % des sujets présentant des thromboses veineuses à caractère familial, et chez moins de 5 % des sujets témoins. Cette anomalie de la coagulation est liée à une mutation dans le gène du facteur V (remplacement du résidu arginine en position 506 par la glutamine). Cette mutation, ou facteur V Leiden, empêche la protéine C activée de reconnaître un site de clivage du facteur V activé, ce qui fait disparaître un des mécanismes de limitation de la génération de thrombine. La mutation est retrouvée dans au moins 90 % des résistances plasmatiques à la protéine C activée. La mutation peut donc exister à l'état hétéro ou homozygote. À l'état hétérozygote, le facteur V Leiden est présent chez 2 à 5 % des sujets d'origine caucasienne, il est rarissime dans les populations africaines ou asiatiques. En cas d'hétérozygotie, le risque de thrombose veineuse est multiplié par environ 5 à 7. Cependant de nombreux porteurs de la mutation sont asymptomatiques.

C'est souvent l'association à un autre facteur de risque de thrombose qui révèle la RPCa, notamment la prise d'un contraceptif oral œstro-progestatif, la réalisation d'un geste chirurgical ou une immobilisation prolongée, un processus infectieux. Chez les patients hétérozygotes, le risque de récurrence de thrombose veineuse est majeur, chiffré à environ 50 %.

L'homozygotie pour le facteur V Leiden existe et est viable, multiplie le risque thrombotique par vingt, les sujets sont rarement asymptomatiques, les accidents thrombotiques veineux souvent plus sévères et de survenue plus précoce.

*La détection d'une RPCa repose sur la mesure de l'allongement du temps de céphaline activée (TCA) en présence de protéine C activée (PCa). L'addition de protéine C activée au plasma allonge habituellement le taux de céphaline activée chez des sujets normaux. Quand il existe une résistance à la protéine C activée, l'addition de protéine C activée entraîne un allongement moindre du TCA que celui du sujet témoin : cette anomalie définit la résistance plasmatique à la protéine C activée. Sa recherche peut être réalisée sous AVK ou de faibles doses d'héparine mais n'est pas interprétable en cas d'existence d'un anticoagulant circulant.*

*L'analyse moléculaire permet l'identification de la mutation. La recherche de la mutation est réalisée par PCR (polymerase chain reaction) qui permet d'amplifier la mutation et de distinguer les sujets hétérozygotes des sujets homozygotes. Toute analyse en biologie moléculaire nécessite le consentement éclairé du patient.*

– **Déficit en protéine C, protéine S et antithrombine** : la transmission de ces déficits s'effectue sur le mode autosomique dominant. On distingue les déficits quantitatifs, où l'activité et la concentration plasmatique de la protéine sont diminuées, des déficits qualitatifs où seule l'activité de la protéine est diminuée. Les déficits quantitatifs sont les plus fréquents. Tous ces inhibiteurs de la coagulation sont synthétisés par le foie. Les protéines C et S sont vitamine K-dépendantes.

|                | <b>Demi-vie</b> | <b>Prévalence (population générale)</b> | <b>Prévalence chez les thrombophiles</b> | <b>Valeurs normales</b> | <b>Évolution durant la grossesse</b> | <b>Prise d'un contraceptif (œstro-progestatif)</b> |
|----------------|-----------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Protéine C     | 4-6 h           | 200 à 400/<br>100 000                   | 5-8 %                                    | 70-140 %                | Taux normal ou $\pm \uparrow$        | Taux normal                                        |
| Protéine S     | 30 h            | 200 à 1 000/<br>100 000                 | 5-8 %                                    | 65-140 %                | $\downarrow\downarrow$               | $\downarrow\downarrow$                             |
| Anti thrombine | 2,8 j           |                                         | 2-5 %                                    | 80-120 %                | normal ou $\pm \downarrow$           | normal ou $\pm \downarrow$                         |

– **Transition G 20210 A dans le gène de la prothrombine** : cette nouvelle anomalie de la coagulation a été décrite en 1997 par Poort. La transition G20210A (F II G20210A) est située dans la région 3' non transcrite du gène de la prothrombine et a été identifiée par PCR chez 18 % des sujets qui présentaient des antécédents thrombotiques personnels et familiaux, et chez seulement 1 % des sujets témoins.

La présence de cette transition est à l'origine d'un risque relatif de thrombose veineuse multiplié par 3 à 5, ce risque étant majoré en cas d'association à un facteur V Leiden hétérozygote.

– **Hyperhomocystéinémie** : des enquêtes épidémiologiques récentes suggèrent que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de thrombose artérielle et également veineuse.

L'homocystinurie est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par l'existence d'une hyperhomocystéinémie sérique associée à la survenue de thromboses veineuses et artérielles récidivantes chez des patients présentant un retard mental.

Une hyperhomocystéinémie modérée, hors du cadre de l'homocystinurie, est un facteur de risque de thrombose artérielle et veineuse avec en particulier un risque relatif de thrombose récidivante de 2 et une prévalence plus élevée de l'hyperhomocystéinémie au sein d'une population de patients ayant présenté des thromboses « précoces » (avant 45 ans).

L'homocystéine est métabolisée selon deux voies : la transsulfuration (dont l'enzyme principale est la cystathionine  $\beta$  synthase, dont le cofacteur est la vitamine B6) ou la méthylation qui aboutit à la formation de méthionine et dont l'enzyme clé est la méthylène tétrahydrofolateréductase ou MTHFR, dont les cofacteurs sont les vitamines B12 et les folates.

Un polymorphisme du gène de la MTHFR a été retrouvé : dans la population générale sa prévalence à l'état hétérozygote est de 46 %, 12 % à l'état homozygote et 42 % ont un génotype normal.

L'intérêt de cette anomalie est le fait que l'hyperhomocystéinémie est corrigible par une supplémentation en folates.

*Le diagnostic biologique de l'hyperhomocystéinémie est délicat car il nécessite un acheminement rapide dans la glace du prélèvement sanguin réalisé, adressé à un laboratoire spécialisé. Il est important de vérifier de façon concomitante qu'il n'existe pas une carence en vitamine B ou une insuffisance rénale à l'origine d'une hyperhomocystéinémie réactionnelle. On peut sensibiliser ce dosage par la réalisation d'une épreuve de charge à la méthionine.*

### ► **Autres anomalies constitutionnelles de l'hémostase**

Elles sont plus exceptionnelles et leur recherche n'est pas réalisée en pratique courante. Elles comprennent entre autres les anomalies de la fibrinolyse, du plasminogène, les dysfibrinogénémies... De nouveaux marqueurs de risque thrombotique sont en cours d'évaluation (exemple : élévation du Facteur VIII...).

## ► ANOMALIES ACQUISES DE L'HÉMOSTASE À L'ORIGINE DE THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

### ► **Le syndrome des anti-phospholipides\***

Le syndrome des anti-phospholipides est défini par la survenue de thromboses artérielles ou veineuses, ou de manifestations thrombotiques obstétricales à l'origine d'éclampsie ou de pertes fœtales à répétition, associées à la présence d'un des marqueurs biologiques de l'affection, soit :

– un anticorps antiprothrombinase (ou anticoagulant circulant de type lupique), habituellement révélé par un allongement du temps de céphaline activée ;

\* Le syndrome des anti-phospholipides est décrit au chapitre 2 de la partie II.

► L'anticorps anti-prothrombinase ou anti-coagulant lupique est un anti-coagulant circulant révélé par un allongement du TCA non corrigé par l'adjonction de plasma témoin au plasma du patient à tester.

- des anticorps anticardiolipines (aCL) ou anti $\beta$ 2 glycoprotéine1 (anti $\beta$ 2gp1), dépistés par test immunologique (ELISA) ;
- une sérologie syphilitique dissociée, avec un VDRL positif et un TPHA négatif.

Ces marqueurs biologiques ont tous la même valeur diagnostique, mettant en évidence la présence d'anticorps anti-phospholipides qui reconnaissent les anti-phospholipides anioniques présents sur la face endoluminale de l'endothélium.

### ► **Autres anomalies acquises (états d'hypercoagulabilité secondaires)**

- Les hémopathies et les syndromes myéloprolifératifs à l'origine d'une hyperviscosité (ils justifient la réalisation d'une NFS, d'une culture de progéniteurs érythroblastiques sur prélèvement veineux périphérique, la recherche d'une cryoglobulinémie et d'un composant monoclonal).
- La drépanocytose (réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine).
- L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (test au sucrose et de Ham et Dacie).
- Des anomalies métaboliques (hyperlipidémies, diabète sucré).
- Le syndrome néphrotique.
- Les maladies inflammatoires du tube digestif (Crohn, rectocolite hémorragique).
- La maladie de Behcet.
- L'artérite distale juvénile ou maladie de Léo Buerger.
- Le choc septique, les coagulations intravasculaires disséminées.
- Le purpura thrombotique thrombocytopénique.
- La thrombopénie induite par l'héparine.

## ► POUR LA PRATIQUE

L'enquête étiologique d'une thrombose veineuse profonde ne peut être conduite qu'après un interrogatoire complet précisant : l'âge de survenue du premier accident thrombotique, des éventuelles circonstances favorissantes, des antécédents thrombotiques personnels et familiaux en réalisant un arbre généalogique, les traitements en cours, notamment les traitements anti-coagulants. Il est important de préciser que l'enquête biologique ne peut être correctement menée qu'à distance de l'arrêt des traitements anti-coagulants et de façon idéale au minimum après 3 semaines d'interruption. L'héparine entraîne une diminution de l'antithrombine et une interférence lors de la recherche de la résistance à la protéine C activée ou de la recherche d'un anticoagulant de type lupique ; les anti-vitamines K entraînent une diminution des protéines C et S.

Il est par conséquent indispensable que ces patients bénéficient d'une prise en charge clinico-biologique.

*Étude de l'hémostase lors de la recherche d'une thrombophilie*

- Numération formule sanguine et plaquettaire
- Fibrinogène
- TP
- TCA
- Dosage des inhibiteurs physiologiques de la coagulation : protéine C, protéine S, antithrombine
- Recherche d'une résistance à la protéine C activée\*.
- Recherche en biologie moléculaire : facteur V Leiden et transition G20210A dans le gène de la prothrombine
- Recherche d'anticorps anti-phospholipides
  - AC anticardiolipines (ELISA) : isotype IgG ou IgM
  - AC anti-béta 2-glycoprotéine 1 (ELISA)
  - Anticoagulant de type lupique = antiprothrombinase (APT)
  - TPHA-, VDRL + (sérologie syphilitique dissociée)

\* contrôlés positifs à 2 mois



# Polyarthrite débutante

# 7

ÉRIC HACHULLA, RENÉ-MARC FLIPO

- DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE
- PRINCIPALES ÉTIOLOGIES

L'atteinte articulaire inflammatoire se caractérise par des douleurs s'accompagnant d'une sensation de raideur prédominant le matin au réveil. Les douleurs s'amendent partiellement après une phase de dérouillage qui dépasse habituellement 30 minutes mais peut persister toute la journée. Le réveil douloureux en deuxième partie de nuit est caractéristique. La rougeur, le gonflement articulaire, la chaleur locale témoignent du phénomène inflammatoire. L'atteinte articulaire peut être unique, on parle alors de monoarthrite ; si quatre articulations ou moins sont concernées, on parle d'oligoarthrite ; à partir de cinq articulations, on parle de polyarthrite. Dans d'autres cas, les signes inflammatoires locaux manquent (surtout au début d'un rhumatisme inflammatoire), mais si le dérouillage matinal est typique, on parle alors de polyarthralgies inflammatoires.

Lorsque l'atteinte articulaire est aiguë et récente (évolution depuis moins de 3 mois), l'orientation des examens complémentaires va dépendre du terrain, du type d'atteinte articulaire (symétrie, topographie...) et des signes extra-articulaires d'accompagnement (voir arbre d'orientation).

## ■ DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Les examens complémentaires doivent être hiérarchisés en fonction de leur coût et de leur rentabilité. On passe à l'étape suivante si la première n'amène pas au diagnostic et si la symptomatologie articulaire perdure.

### *Polyarthrite : démarche diagnostique*

#### **1<sup>re</sup> étape**

- numération formule sanguine
- VS, CRP
- électrophorèse des protéines
- TGO, TGP
- uricémie (si terrain évocateur)
- si épanchement de genou : ponction
- ASLO
- hémocultures si fièvre > 38 °C
- urée, créatinine, bandelette urinaire
- anticorps antinucléaires et anti-DNA natifs
- facteur rhumatoïde
- anticorps antifulggrine, ou antikératine
- Radiographies des mains et pieds si l'évolution est supérieure à 6 semaines



**2<sup>e</sup> étape**

- radiographie de thorax
- sérologie de Lyme, VHC, Chlamydia, parvovirus B19
- fer sérique et coefficient de saturation de la sidérophiline
- si contagé : parvovirus B19, CMV, EBV

**3<sup>e</sup> étape (spécialisée)**

- ANCA
- HLA DR1 et DR4 (prévalence plus élevée dans la PR)
- HLA B27 (prévalence plus élevée dans les arthrites réactionnelles et les spondylarthropathies)
- biopsie de glandes salivaires accessoires (syndrome de Gougerot-Sjögren)
- IRM mains, poignets : épanchement synovial, érosions (dépiquage + précoce que par radiographie) (peut conforter le diagnostic de rhumatisme inflammatoire chronique et guider un traitement de fond)

Lorsque le rhumatisme inflammatoire évolue depuis plus de 6 semaines, chez une femme jeune, l'enquête étiologique doit d'abord s'orienter vers une polyarthrite rhumatoïde ou un lupus érythémateux systémique ; s'il s'agit d'un homme jeune, on évoque en priorité une spondylarthropathie (voir critères diagnostiques ci-dessous).

*Critères de classification et d'aide au diagnostic de la polyarthrite rhumatoïde selon le Collège américain de rhumatologie (1987)*

1. Raideur matinale\*
2. Arthrite d'au moins 3 articulations\*
3. Arthrite touchant la main\*
4. Arthrite symétrique\*
5. Nodules rhumatoïdes
5. Présence de Facteur rhumatoïde
7. Signes radiologiques

**Quatre critères sont nécessaires au diagnostic**

**Sensibilité : 91 % – Spécificité : 89 %**

\* Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines.

*Critères de classification et d'aide au diagnostic des spondylarthropathies selon les recommandations de l'European Spondylarthropathy Study Group (1991)*

**Critères majeurs**

1. Douleurs rachidiennes inflammatoires
2. Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs

**Critères mineurs**

1. Antécédents familiaux de spondylarthropathie
2. Psoriasis
3. Maladie inflammatoire intestinale
4. Urétrite
5. Diarrhée aiguë
6. Douleurs fessières à bascule
7. Enthésopathie
8. Sacro-illite radiologique

**1 critère majeur + 1 critère mineur sont nécessaires au diagnostic.**

**Sensibilité\* : 87 % – Spécificité : 87 %**

\* Dans les maladies évoluant depuis moins d'un an, la sensibilité chute à 67,9 % et la spécificité passe à 92,8 %

## Critères de classification des spondylarthropathies proposés par Amor (1989)

**A. Signes cliniques ou histoire clinique : coefficients**

1. Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale : 1
2. Oligoarthritis asymétrique : 2
3. Douleurs fessières uni- ou bilatérales : 1  
Douleurs fessières à bascule : 2
4. Doigt ou orteil en saucisse : 2
5. Talalgie ou autre enthésopathie : 2
6. Iritis : 2
7. Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite : 1
8. Diarrhée moins d'un mois avant une arthrite : 1
9. Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique : 2

**B. Signes radiologiques**

Sacro-iliite radiologique  $\geq$  stade 2 si bilatérale,  $\geq$  stade 3 si uni-unilatérale : 3

**C. Terrain génétique**

Présence de l'antigène HLA 27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique : 2

**D. Sensibilité au traitement**

Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 heures) des douleurs à leur arrêt : 2

**Nombre de points nécessaires : 6 points.**

**Sensibilité : 90 % – Spécificité : 86,6 %**

Ces critères sont différents des critères européens, ils sont basés sur 12 variables. L'absence de critères hiérarchiques peut permettre d'évoquer le diagnostic de spondylarthropathie devant un patient se présentant avec une uvéite par exemple.

## PRINCIPALES ÉTIOLOGIES

| Causes les plus fréquentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Causes peu fréquentes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Causes rares                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rhumatismes inflammatoires chroniques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– polyarthrite rhumatoïde</li> <li>– spondylarthropathies : arthrites réactionnelles, pelvispondylite, rhumatisme psoriasique, Crohn, RCH, SAPHO</li> </ul> </li> <li>• Lupus érythémateux systémique</li> <li>• Syndrome de Gougerot-Sjögren</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autres connectivites :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– sclérodermie</li> <li>– lupus induit</li> </ul> </li> <li>• Vascularites systémiques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– périartérite noueuse</li> <li>– maladie de Wegener</li> <li>– maladie de Horton</li> </ul> </li> <li>• Infectieuses :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– endocardite</li> <li>– VHB, VHC, VIH</li> <li>– parvovirus B19</li> <li>– maladie de Lyme</li> <li>– CMV</li> </ul> </li> <li>• Goutte*, chondrocalcinose*, rhumatisme à hydroxyapatite*</li> <li>• Sarcoïdose</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Métaboliques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– hyperlipidémie</li> <li>– hémochromatose</li> </ul> </li> <li>• Amylose</li> <li>• Maladie de Still</li> <li>• Maladie de Behçet*</li> <li>• Polychondrite</li> <li>• Syndrome paranéoplasique</li> <li>• Rhumatisme palindromique</li> <li>• Infectieuses :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– rubéole</li> <li>– oreillons</li> <li>– post-streptococcique</li> </ul> </li> <li>• Parasitaires</li> </ul> |

\* L'oligoarthrite y est plus fréquente que la polyarthrite.

*Critères préliminaires de classification des arthrites réactionnelles (d'après Braun et coll.)*

**Critères majeurs**

- arthrite (2 à 3), asymétrique, atteinte oligo- ou monoarticulaire touchant les membres inférieurs ;
- symptomatologie articulaire précédée par des signes infectieux : entérite (diarrhée durant 1 journée, 3 jours à 6 semaines avant l'infection) ; uréthrite (dysurie durant 1 jour, 3 à 6 semaines avant l'infection) ;

**Critères mineurs (au moins 1)**

- confirmation d'une infection déclenchante (PCR négative dans les urines ou sur prélèvement uréthral ou cervical pour *Chlamydia trachomatis* ou découverte d'entérobactéries dans les cultures)
- mise en évidence d'un agent infectieux dans le liquide synovial (PCR à *Chlamydia*)

**Critères supplémentaires de classification**

- arthrite réactionnelle d'origine urologique ou digestive
- arthrite réactionnelle aiguë ( $\leq 6$  mois), ou chronique ( $> 6$  mois)

**Critères d'exclusion**

Autres rhumatismes inflammatoires ; présence d'anticorps antinucléaires ou d'un facteur rhumatoïde ; maladie de Lyme ou origine streptococcique ; signes radiologiques de chondrocalcinose ; pincement articulaire

**On parlera d'arthrite réactionnelle définie s'il y a 2 critères majeurs et au moins 1 critère mineur ; on parlera d'arthrite réactionnelle probable s'il y a 2 critères majeurs et pas de critère mineur ou le premier critère majeur et au moins un critère mineur.**

Les bactéries dont la responsabilité est établie dans les arthrites réactionnelles sont : *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, salmonelles, *Campylobacter jejuni* et *Shigella flexneri*.

Les bactéries possibles associées aux arthrites réactionnelles sont : *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* et *Clostridium difficile*.

|                             | Signes articulaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Signes extra-articulaires                                                                                                                                                                                                      | Biologie                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polyarthrite rhumatoïde     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– distaux, respect des interphalangiennes distales</li> <li>– bilatéraux, symétriques &gt; II et III</li> <li>arthrites + ténosynovites</li> <li>+ bursites</li> <li>amyotrophie interosseuse (mains)</li> <li>kyste poplité (genoux)</li> <li>syndrome du canal carpien</li> <li>déformations</li> <li>Rx : déminéralisation en bandes, érosions</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– le plus souvent : absents</li> <li>– légère altération de l'état général</li> <li>– syndrome sec</li> <li>– micro-polyadénopathies</li> <li>– nodules sous-cutanés (rares)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– facteur rhumatoïde +</li> <li>– anti-DNA –</li> <li>– antikératine +</li> <li>– Ac. antinucléaires : 20 à 30 % des cas</li> <li>– HLA : (DR1, DR4)</li> </ul> |
| Maladies systémiques        | peuvent mimer une PR ténosynovite non déformante (sauf Jaccoud)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– signes cutanés</li> <li>– Raynaud</li> <li>– atteinte rénale, cardiaque</li> </ul>                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ac. antinucléaires, anti-RNP, anti-DNA</li> <li>– ANCA +</li> </ul>                                                                                           |
| Spondylarthrite ankylosante | <ul style="list-style-type: none"> <li>– asymétrique, atteinte interphalangienne distale et des membres inférieurs</li> <li>– rechutes : sensibilité, autres signes axiaux</li> <li>– entéropathie (talalgie, thorax)</li> </ul>                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– psoriasis ?</li> <li>– uvéite ?</li> <li>– troubles digestifs (MICI)</li> <li>– balanite, cervicite</li> <li>– diarrhée</li> <li>– conjonctivite</li> </ul>                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– facteur rhumatoïde</li> <li>– Ac. antinucléaires –</li> <li>– HLA B27 +</li> </ul>                                                                            |



suite ➤

|             | Signes articulaires                                                                                                                                                       | Signes extra-articulaires                                                                                                                                                   | Biologie                                                                                                                                           |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endocardite | <ul style="list-style-type: none"> <li>– oligoartrite</li> <li>– grosses articulations (genoux)</li> <li>– rare ténosynovite</li> <li>– volontiers asymétrique</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– température</li> <li>– souffle cardiaque +++</li> <li>– signes cutanés : purpura</li> <li>– adénopathies, splénomégalie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– facteur rhumatoïde +</li> <li>– hémocultures +</li> </ul>                                                 |
| Viroses     | <ul style="list-style-type: none"> <li>– femme</li> <li>– volontiers fugace</li> <li>– signes locaux plus discrets (rarement liquidiens)</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– température</li> <li>– éruption cutanée (muqueuse)</li> <li>– artériopathies, splénomégalie</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>– facteur rhumatoïde +</li> <li>– sérodiagnostic +</li> <li>– NFS : baisse Lc ± hausse monocytes</li> </ul> |

*Attention aux marqueurs biologiques pièges*

- L'**antigène HLA B27** est retrouvé dans 90 % des cas de spondylarthrite ankylosante, dans 40 % des arthrites réactionnelles, mais aussi dans un peu moins de 10 % de la population générale (c'est pourquoi il ne figure pas dans les classifications).
- Le **facteur rhumatoïde** présent dans 90 % des cas de polyarthrite rhumatoïde n'a pas de spécificité absolue, on le retrouve dans 95 % des syndromes de Gougerot-Sjögren primitifs, près de 100 % des cryoglobulinémies mixtes, plus d'une fois sur deux dans les syndromes de Sharp, dans la cirrhose biliaire primitive, dans les endocardites, dans les hépatites auto-immunes, dans certaines infections virales, chez les patients silicosés et chez le sujet sain (à titre faible).
- Les **anticorps antinucléaires** par immunofluorescence indirecte à des taux  $\geq$  à 1/80 sont retrouvés dans plus de 95 % des lupus érythémateux systémiques mais sont aussi retrouvés à ces taux dans environ 10 % de la population générale, dans 5 % des cas à des taux  $\geq$  1/60 et dans 3 % des cas à des taux  $\geq$  1/320 : la présence d'anticorps antinucléaires à taux faibles n'est pas pathognomonique du lupus.
- L'**augmentation des ASLO** ne doit pas être considérée comme synonyme de RAA dont l'incidence est devenue tout à fait exceptionnelle.
- L'**absence de syndrome inflammatoire** n'élimine pas un rhumatisme inflammatoire débutant.
- L'**uricémie** peut être **normale** ou peu élevée lors d'un accès goutteux : à contrôler à distance.

# Diagnostic d'un purpura vasculaire

# 8

ÉRIC HACHULLA

- DÉFINITION
- CLASSIFICATION DES PURPURAS VASCULAIRES
- ASPECTS HISTOLOGIQUES
- ÉTIOLOGIE DES PURPURAS VASCULAIRES
- TRAITEMENT DES PURPURAS VASCULAIRES

## ■ DÉFINITION

Le purpura est un symptôme clinique fait de taches hémorragiques apparaissant spontanément et ne s'effaçant pas à la pression. Il est la conséquence du passage extravasculaire d'hématies à travers les artérioles, veinules ou capillaires du derme et/ou de l'hypoderme.

Le purpura vasculaire peut être pétéchial ou ecchymotique :

- Les *pétéchies* correspondent à une extravasation de sang dans le derme donnant des petites macules rouge pourpre, dont la taille varie d'une tête d'épingle à parfois plusieurs centimètres ;
- Les *ecchymoses* correspondent à des épanchements plus abondants à partir des vaisseaux de l'hypoderme. Avec le temps, l'hémoglobine sous-cutanée se dégrade, expliquant l'évolution de la couleur bleue vers le noir, puis le vert et le jaune avant de disparaître. Aux plis de flexion, les ecchymoses peuvent prendre un aspect allongé et strié, ce sont les *vibices*.

Le *purpura vasculaire* secondaire à une vascularite est rarement ecchymotique, il est constitué d'éléments pétéchiaux infiltrés bien perçus au passage du doigt, donnant la sensation d'une infiltration superficielle. Souvent multiples et confluentes, les pétéchies peuvent être limitées à quelques éléments. On peut observer une évolution nécrotique. Parfois apparaissent des vésicules, des bulles, voire des ulcérations superficielles. Favorisé par l'orthostatisme, il prédomine aux membres inférieurs (figure 1.8.1, cahier couleur). Si les chevilles et les jambes sont touchées avec prédilection, le purpura peut s'étendre aux cuisses, parfois à l'abdomen, aux membres supérieurs, voire au tronc et au visage. Des lésions d'âge différent coexistent fréquemment, sont volontiers sensibles, voire douloureuses. Dans les formes aiguës, après une ou plusieurs poussées l'éruption disparaît en 1 à 3 mois. Le purpura vasculaire respecte les muqueuses, ne s'accompagne pas de saignement externe. En l'absence de vascularite, le purpura vasculaire n'est pas infiltré et peut s'accompagner d'ecchymoses.

## ■ CLASSIFICATION DES PURPURAS VASCULAIRES

Le purpura vasculaire témoigne d'une anomalie de la paroi vasculaire des artérioles, veinules ou capillaires du derme, le plus souvent liée à une *vascularite*, parfois secondaire à une *vasculopathie* ou à une *fragilité vasculaire*

(Tableau I.8.1). Les vascularites d'hypersensibilité constituent l'étiologie la plus fréquente des purpuras vasculaires.

**Tableau I.8.1** Classification des purpuras vasculaires

| <b>Purpura des vascularites<br/>(habituellement infiltré et pétéchial)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Purpura des vasculopathies<br/>ou par fragilité vasculaire<br/>(habituellement pétéchial<br/>et ecchymotique)</b>                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascularites d'hypersensibilité et purpura rhumatoïde</li> <li>• Purpura des cancers</li> <li>• Vascularites associées aux connectivites</li> <li>• Cryoglobulinémies mixtes et cryocristalloglobulines</li> <li>• Vascularites systémiques nécrosantes</li> </ul> <hr/> Purpuras emboliques* <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embolies de cristaux de cholestérol</li> <li>• Myxome de l'oreillette gauche</li> <li>• Embolies graisseuses</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sénile</li> <li>• Corticothérapie</li> <li>• Amylose</li> <li>• Carence en vitamine C</li> <li>• Effort</li> <li>• Insuffisance veineuse</li> <li>• Syndrome de Gardner-Diamond et autres purpuras psychogènes</li> </ul> |

\* Parfois accompagnés d'une authentique vascularite des vaisseaux du derme.

## ASPECTS HISTOLOGIQUES

L'aspect histologique habituel est celui d'une *vascularite leucocytoclasique* des vaisseaux du derme superficiel et moyen touchant les artérioles, les capillaires et les veinules. La leucocytoclasie correspond à l'infiltration périvasculaire de polynucléaires neutrophiles parfois en pycnose (condensation de la chromatine) ou en caryorexie (éclatement du noyau cellulaire). Après quelques jours, l'infiltration lymphocytaire peut être prédominante. Une nécrose fibrinoïde de la paroi des vaisseaux est fréquemment observée. À un stade initial, il peut y avoir des dépôts sous-endothéliaux d'immunoglobulines ou de complément. Il s'agit plus souvent de dépôts d'IgM et de C3, parfois d'IgG. Des dépôts d'IgA accompagnent souvent le purpura rhumatoïde.

La *vascularite* est parfois *lymphocytaire* mais les causes sont identiques, avec une fréquence plus importante des origines médicamenteuses ou infectieuses. Pour avoir un prélèvement histologique de qualité, il est préférable de faire une biopsie au bistouri, en boutonnière, pour emporter du derme et de l'hypoderme. Le prélèvement a ainsi toutes les chances de comporter des éléments artériolaires, veinulaires et capillaires.

## ÉTIOLOGIE DES PURPURAS VASCULAIRES

### ► **Purpuras vasculaires par vasculopathie ou fragilité vasculaire**

– Le *purpura vasculaire sénile* ou purpura de Bateman ressemble au purpura observé chez les malades ayant une corticothérapie au long cours. Il est toujours observé sur les zones exposées et se caractérise par des ecchymoses du dos des mains et des avant-bras.

– Le purpura des *amyloses* accompagne habituellement les amyloses AL, il est exceptionnel dans les amyloses secondaires. Il s'agit d'un purpura pétéchial ou ecchymotique spontané ou survenant pour des traumatismes minimes aux zones de frottement.



- Le premier signe de carence en vitamine C est fait d'un purpura pétéchial et d'ecchymoses. Ces signes peuvent apparaître dans les trois premiers mois d'un régime carencé en vitamine C.
- Un effort important de vomissement ou du fait d'un accouchement difficile peut déclencher un purpura pétéchial qui se localise habituellement au visage mais peut déborder sur la moitié supérieure du tronc.
- Les *purpuras factices* et les *purpuras psychogènes* sont de diagnostic difficile, ils sont souvent d'origine traumatique (pathomimie), déclenchés par des traumatismes directs ou la pose de garrot par exemple.
- Les *angiodermites purpuriques et pigmentées* se localisent aux membres inférieurs, sont habituellement la conséquence d'une insuffisance veineuse chronique.
- Il faut citer enfin d'autres *purpuras dermatologiques* : maladie de Shamberg, eczéma-like purpura et purpura annulaire de Majocchi.

## ► Purpura des vascularites

### ► Vascularites d'hypersensibilité

Sous le terme de vascularite d'hypersensibilité on sous-entend habituellement les vascularites leucocytoclasiques d'origine infectieuse ou médicamenteuse (Tableau 1.8.11). Le purpura est souvent pétéchial, mais peut être confluent, parfois vésiculeux, ou peut s'ulcérer. Il s'accompagne parfois d'urticaire, survient 7 à 10 jours après le contact avec l'agent antigénique, les lésions sont habituellement toutes du même âge et disparaissent en quelques semaines si le facteur en cause est supprimé. Les manifestations extracutanées sont rares (fièvre, arthralgies, voire arthrites, myalgies, hématurie microscopique ou protéinurie, atteinte cardiaque ou pulmonaire, hépatique, neurogène périphérique).

**Tableau 1.8.11** Principales causes des vascularites d'hypersensibilité infectieuses et toxiques

| Agents infectieux                                                                                                                                                                                                              | Médicaments et toxiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Bactéries</i> : streptocoques, staphylocoques, méningocoques, gonocoques, haemophilus...<br><i>Mycobactéries</i><br><i>Virus</i> : hépatites A, B et C, MNI, CMV, VIH, parvovirus B19...<br><i>Parasites</i> : paludisme... | AINS<br>β-lactamines, sulfamides<br>Allopurinol<br>Hydantoïne<br>Aspirine<br>Thiazidiques<br>Sels d'or<br>Iode et iodure de potassium,<br>Phénothiazine, vaccination...<br>α-méthyl dopa<br>Chimiothérapie : azathioprine, méthotrexate, busulphan, hydroxyurée<br>Toxiques : insecticides, désherbants, dérivés du pétrole |

Liste non exhaustive.

L'aspect leucocytoclasique est inconstant, la vascularite peut être lymphocytaire.

### ► Purpura et cancer

Un purpura vasculaire peut précéder l'apparition d'un cancer ou l'accompagner. Dans la leucémie à tricholeucocytes on a parfois un infiltrat pariétal de cellules chevelues spécifiques. D'autres hémopathies peuvent s'accompagner de vascularite : myélome, lymphome, syndrome myélodysplasique ou lymphadénopathie angio-immunoblastique. Plus rarement, il s'agit d'un cancer solide : côlon, bronches, prostate ou foie.

## ► Purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde ou maladie de Schönlein-Henoch est la vascularite la plus fréquente de l'enfant et de l'adolescent. Le purpura survient souvent dans les suites d'une infection rhinopharyngée. Les signes digestifs peuvent être inauguraux. Des formes chez l'adulte et chez le sujet âgé sont possibles et d'évolution parfois plus grave. Les dépôts vasculaires d'IgA sont évocateurs du diagnostic sans être spécifiques. La guérison est spontanée en quelques semaines et le traitement se limite bien souvent au repos simple. Les corticoïdes ne sont nécessaires que dans les formes viscérales graves, notamment rénales prolifératives.

## ► Purpura des cryoglobulinémies

Les cryoglobulinémies sont souvent asymptomatiques. Dans les formes à composant monoclonal, la précipitation intravasculaire au froid peut provoquer un phénomène de Raynaud, voire des nécroses digitales par un mécanisme de thrombose. Le purpura vasculaire est le signe le plus constant, il s'observe dans 90 à 100 % des cas. La vascularite est rarement d'expression cutanée isolée (figure I.8.2, cahier couleur). À la classique triade purpura-arthralgies-asthénie peuvent s'associer une polyneuropathie axonale, une atteinte rénale ou hépatique, voire cardiaque. Les cryoglobulinémies peuvent être essentielles ou secondaires (Tableau I.8.III). Les connectivites, les hémopathies et les infections constituent les trois causes secondaires les plus fréquentes.

La corticothérapie n'est pas nécessaire lorsque le purpura est isolé. En cas de neuropathie déficitaire, d'atteinte rénale ou viscérale grave, on peut être amené à utiliser, à des degrés divers selon la gravité clinique, les corticoïdes, le cyclophosphamide ou les plasmapharèses. L'interféron est réservé aux vascularites systémiques qui accompagnent le virus de l'hépatite C. Lorsque la cryoglobulinémie est secondaire, le traitement étiologique permet souvent la disparition de la vascularite.

**Tableau I.8.III**

### Étiologies des cryoglobulinémies

#### **Cryoglobulinémies essentielles : type III**

#### **Syndromes lymphoprolifératifs : type I ou II**

- Leucémie lymphoïde chronique
- Lymphomes non Hodgkiniens
- Dysglobulinémies malignes (myélome et Waldenström)
- Sarcomes immunoblastiques
- Composant monoclonal de signification indéterminée

#### **Maladies infectieuses : type III, souvent transitoires**

##### Virales :

- mononucléose infectieuse, infection par le VIH
- infections à cytomégalo virus, parvovirus B19
- hépatite virale B, C (parfois type II)

##### Bactériennes :

- endocardite d'Osler
- shunt artério-veineux infecté
- glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique
- lèpre lépromateuse
- infections à Chlamydiae
- maladie de Lyme
- syphilis

##### Fongiques

##### Parasitaires :

- toxoplasmose
- kala-azar
- malaria

suite ➤

**Maladies auto-immunes : type III, parfois type II**

Collagénoses : lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie...

Hépatopathies chroniques : cirrhose biliaire primitive, hépatites chroniques auto-immunes

Thyroïdites

Sarcoidose

Pemphigus

Fibrose pulmonaire

Maladie de Behçet

**Cancers solides : type III**– **Type I** (25 %), un seul composant monoclonal : le plus souvent IgM, parfois IgG, rarement IgA– **Type II** (25 %), mixte : un composant monoclonal IgM doué d'une activité anti-IgG (facteur rhumatoïde monoclonal), l'autre composant est habituellement IgG polyclonal– **Type III** (50 %), mixte : les 2 composants sont polyclonaux et ont souvent une activité de facteur rhumatoïde**► Purpura hyperglobulinémique de Waldenström**

Le purpura hyperglobulinémique est une entité ancienne, actuellement démembrée, l'essentiel étant de retrouver la cause de l'hypergammaglobulinémie.

Une fois sur quatre il est lié à un syndrome de Gougerot-Sjögren, plus rarement il peut s'agir d'une cirrhose, d'une sarcoidose, d'une hépatite chronique active, d'une thyroïdite auto-immune, d'une fibrose interstitielle voire d'un thymome. Il peut aussi accompagner la polyarthrite rhumatoïde, le lupus et peut précéder un syndrome lymphoprolifératif.

**► Purpura des connectivites**

Toutes les connectivites peuvent se compliquer de vascularite cutanée et parfois de purpura nécrotique. Une cryoglobulinémie d'accompagnement est inconstante. Un purpura vasculaire qui survient au cours de la polyarthrite rhumatoïde peut être lié à un syndrome de Gougerot-Sjögren associé ou être le témoin d'une vascularite rhumatoïde. Le purpura peut aussi s'observer dans le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sharp, la cirrhose biliaire primitive ou d'autres hépatopathies auto-immunes, la polychondrite atrophique, la rectocolite hémorragique, les dermatopolymyosites et les anémies hémolytiques auto-immunes.

**► Purpura des vascularites systémiques**

Le purpura vasculaire est le témoin d'une vascularite des petits vaisseaux du derme et ne correspond pas toujours au type de l'atteinte vasculaire dans les différents organes.

La polyartérite microscopique, la maladie de Wegener et la maladie de Churg et Strauss sont des vascularites systémiques qui touchent les vaisseaux de moyen et petit calibres mais aussi les artérioles, les capillaires et les veinules. Le purpura vasculaire n'est donc pas exceptionnel mais survient dans un cortège de signes généraux, rénaux, pulmonaires, cardiaques ou ORL notamment. Les anticorps anticytoplasmes des neutrophiles (ANCA) sont considérés comme un bon marqueur de vascularite systémique des vaisseaux de petit calibre. On observe fréquemment des c-ANCA (fluorescence cytoplasmique) au cours de la maladie de Wegener, volontiers des p-ANCA (fluorescence périmucléaire) au cours de la polyartérite microscopique, parfois des p-ANCA au cours de la maladie de Churg et Strauss.

Le traitement du purpura est celui de la vascularite systémique, et nécessite des corticoïdes voire des immunosuppresseurs.

## ► Purpura vasculaire secondaire à un mécanisme embolique

### *Embolies de cristaux de cholestérol*

Le purpura vasculaire est une manifestation rare (< 10 %) des embolies de cristaux de cholestérol. Le livedo, l'orteil pourpre, l'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle constituent les signes les plus fréquents des formes symptomatiques. Le diagnostic évoqué par l'anamnèse (sujet âgé, traitement anticoagulant, exploration vasculaire, ou chirurgie artérielle) est confirmé par la biopsie qui doit être faite de préférence sur une zone nécrotique où l'on observe des images d'obstruction des artéioles par les cristaux de cholestérol (figure 1.8.3, cahier couleur).

### *Myxome de l'oreillette gauche*

Le myxome de l'oreillette gauche est une tumeur rare donnant parfois un tableau de vascularite systémique avec altération de l'état général, syndrome inflammatoire, arthralgies, myalgies, livedo, purpura vasculaire parfois nécrotique.

### *Embolie graisseuse*

Les embolies graisseuses surviennent dans un contexte aigu traumatique. Elles donnent un purpura pétéchial prédominant sur la moitié supérieure du thorax et sur les bras. Le tableau clinique est particulier, fait de détresse cardiopulmonaire et neurologique survenant le plus souvent après un polytraumatisme.

## ► TRAITEMENT DES PURPURAS VASCULAIRES

Le traitement étiologique constitue la base même du traitement. L'évolution peut être spontanément favorable après éviction de l'antigène en cause (médicaments). Les corticoïdes ne sont pas indiqués en cas d'atteinte cutanée isolée. Même dans les formes avec nécrose cutanée, l'évolution se fait souvent sans séquelle, laissant rarement des cicatrices pigmentées. Le repos au lit suffit souvent pour soulager rapidement les formes aiguës ou évoluant par poussées. Les antalgiques ou les AINS peuvent soulager les formes douloureuses articulaires ou musculaires. En cas de rechute seront prescrits la colchicine, la dapsone puis éventuellement les antipaludéens de synthèse.

Les purpuras avec atteinte viscérale justifient d'un traitement corticoïde par voie générale, voire des immunosuppresseurs. Dans certaines formes corticodépendantes, les immunoglobulines polyvalentes peuvent permettre une épargne cortisonique. Dans les formes cutanées isolées, la corticothérapie est souvent inefficace, les antipaludéens de synthèse ou la colchicine peuvent être utiles.

#### *Purpura vasculaire*

- Infiltration pétéchiale, parfois multiple et confluent
- Évolution nécrotique possible
- Favorisé par l'orthostatisme
- Prédomine aux membres inférieurs

# Myalgies et fatigabilité musculaire à l'effort

9

THIERRY CARDON, ÉRIC HACHULLA

- ÉLIMINER PAR L'INTERROGATOIRE UNE ATTEINTE MUSCULAIRE MÉDICAMENTEUSE OU TOXIQUE
- S'ASSURER DE L'ABSENCE D'ENDOCRINOPATHIE
- SAVOIR RECONNAÎTRE LES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES, INFECTIEUSES OU POST-INFECTIEUSES
- CONCEPT DE SYNDROME D'INTOLÉRANCE MUSCULAIRE À L'EFFORT

De nombreuses affections musculaires sont susceptibles de se manifester par des myalgies diffuses, sauf le plus souvent les myopathies congénitales et dystrophiques, les atrophies neurogènes ou d'origine endocrinienne qui s'accompagnent plus volontiers de faiblesse et d'atrophie musculaire. La fibromyalgie domine par sa fréquence mais les myalgies peuvent être l'expression de maladies d'origine toxique, endocrinienne, inflammatoire ou métabolique. Il est difficile sur le plan étiologique de distinguer les myalgies de la fatigabilité musculaire à l'effort. La fatigue musculaire survenant pour un effort communément effectué est pathologique. Les myalgies sont inconstantes, elles peuvent accompagner l'intolérance musculaire ou apparaître le lendemain.

La démarche diagnostique comporte plusieurs étapes qui peuvent mener à la biopsie musculaire.

## ■ ÉLIMINER PAR L'INTERROGATOIRE UNE ATTEINTE MUSCULAIRE MÉDICAMENTEUSE OU TOXIQUE

Les principaux médicaments myotoxiques sont rapportés dans le tableau II.9.1. À côté des produits dûment répertoriés comme myotoxiques, certains médicaments peuvent être épisodiquement responsables de manifestations musculaires habituellement non signalées dans le Vidal et justifiant au moindre doute d'interrompre du moins transitoirement une thérapeutique présumée suspecte. Il convient de rappeler que pour les hypolipémiants il existe des facteurs de risque de myotoxicité : association avec une hypothyroïdie, une insuffisance rénale, une hypoalbuminémie, posologie importante et association d'hypolipémiants.

**Tableau II.9.1** Atteintes musculaires d'origine toxique ou iatrogène\*

| <b>Polymyosites</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Myopathies avec rhabdomyolyse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Myalgies ± Myopathies</b>                                                                                                                                                                                  | <b>Myopathies douloureuses avec neuropathies</b>                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Définies :</i><br>– Procainamide<br>– D-Pénicillamine<br>– Acadione<br>– L Tryptophane<br>– Cimetidine<br><i>Possibles :</i><br>– Phénylbutazone<br>– Néomercazole<br>– Propylthiouracile<br>– Pénicilline<br>– Carbimazole<br>– Lansoprazole<br>– Leuprolide<br>– Levodopa<br>– Phénytoin<br>– Sulfamide<br>– PUVAthérapie | – Fibrate<br>– Inh. HMG coA réductase<br>– Alcool<br>– Amphétamines<br>– Cocaine<br>– Cyclosporine A<br>– Zidovudine ou AZT<br>– Carbimazole<br>– Etreinate<br>– Emétine<br>– Procainamide<br>– Colchicine<br>– Dipyridamole<br>– Danazol<br>– Flécaïne<br>– Cromoglycate de sodium<br>– Lithium<br>– Inh. enzyme conversion de l'angiotensine<br>– Métoprolol<br>– Méthotrexate<br>– Acide aminocaproïque<br>– Hypokaliémie iatrogène | – All-trans-Rétinoïc Acide<br>– Azathioprine<br>– Inh. enzyme conversion de l'angiotensine<br>– Interféron<br>– $\beta$ -bloquants<br>– Rifampicine<br>– Rétinoïdes<br>– Danazol<br>– Huile toxique espagnole | – Vincristine<br>– Amiodarone<br>– Hypophosphorémies iatrogènes (antiacide-perfusions prolongées)<br>– Hypokaliémies iatrogènes |

\* Liste non exhaustive

## S'ASSURER DE L'ABSENCE D'ENDOCRINOPATHIE

Les dysthyroïdies sont à éliminer systématiquement. L'hyperthyroïdie, en dehors de la myopathie aiguë thyrotoxique, de l'atteinte oculaire basedowienne, de la paralysie périodique thyrotoxique, induit chez plus de la moitié des patients une myopathie thyrotoxique chronique qui peut être révélatrice de la maladie. Au cours de l'hypothyroïdie, les manifestations sont parfois infracliniques, s'exprimant simplement par une fatigabilité à l'effort ou une faiblesse musculaire associée à une myolyse biologique. Les symptômes disparaissent lentement et rarement complètement après la mise en route d'une opothérapie substitutive. De révélation désormais plus précoce, les signes musculaires de l'hyperparathyroïdie sont devenus plus exceptionnels. L'ancienneté de l'hyperparathyroïdie influence très certainement plus la sévérité de l'atteinte musculaire que l'importance de l'hypercalcémie et de l'hypophosphorémie. Les myalgies sont d'ailleurs souvent au second plan par rapport à la faiblesse et l'atrophie. Le syndrome de Cushing, la maladie d'Addison et l'acromégalie sont rarement révélés par des signes musculaires mais peuvent s'accompagner de syndrome myogène à l'électromyogramme au cours de leur évolution. Enfin, des myalgies diffuses associées à un diabète ou à d'autres endocrinopathies incitent à rechercher des arguments anamnestiques personnels ou familiaux en faveur d'une mitochondriopathie.



## SAVOIR RECONNAÎTRE LES MYOPATHIES INFLAMMATOIRES, INFECTIEUSES OU POST-INFECTIEUSES

Le syndrome musculaire des polymyosites et des dermatomyosites associe en général un déficit moteur bilatéral, symétrique et non sélectif, de type myogène, prédominant sur les muscles proximaux, ainsi que des myalgies. Le déficit est d'installation variable, chronique mais parfois aigu dans les dermatomyosites sévères. Les myalgies observées dans 25 à 70 % des cas peuvent être au premier plan, notamment dans les formes aiguës. Elles peuvent être spontanées ou provoquées par la palpation. Les myalgies pures sans déficit moteur sont beaucoup plus rares. L'atteinte pharyngée risque d'induire des troubles de déglutition et des fausses routes. Les atteintes viscérales associées, essentiellement cardiaques, pulmonaires, digestives, peuvent orienter le diagnostic. Enfin, il faut rappeler le tableau clinique particulier des myosites à inclusion qui engendrent progressivement un déficit et une atrophie bilatérale et asymétrique, à la fois distale et proximale d'emblée. Les myalgies ne sont présentes que dans 20 % des cas, des critères spécifiques en particulier anatomopathologiques et cliniques ont été établis.

Les critères diagnostiques établis (voir chapitre « polymyosite, dermatomyosite ») sont un élément essentiel dans la prise en charge, afin d'éviter toute confusion avec un tableau de myopathie métabolique ou héréditaire pour lequel la corticothérapie s'avérerait inutile voire néfaste.

Le diagnostic de myosite granulomateuse (sarcoïdose, maladie de Crohn), de vascularite, de fasciite et de myosite à éosinophiles repose avant tout sur la mise en évidence d'un argument anatomopathologique dans un contexte clinique évocateur. Enfin, le diagnostic de pseudo-polyarthrite rhizomélique représente un tableau clinique assez stéréotypé, n'engendrant pas de myolyse.

Une origine infectieuse est à éliminer, en particulier s'il existe un contexte épidémiologique — une immunosuppression ou un voyage à l'étranger — ou clinique infectieux évocateur. Une origine parasitaire (toxocarose, toxoplasmose, trichinose, schistosomiase, cysticercose) est à évoquer systématiquement s'il existe une hyperéosinophilie. Les sérologies des principales infections virales (Epstein-Barr virus, VIH, hépatites B et C, adénovirus, échovirus, coxsackie virus, cytomégalovirus, parvovirus B19) et de certaines infections bactériennes (mycoplasme, légionnelle, borréliose), pourront orienter le diagnostic. Les virus VIH, HTLV1 et coxsackie peuvent induire d'authentiques tableaux de polymyosite.

Désormais, en particulier devant la notion de vaccination récente en intramusculaire contenant de l'aluminium, l'hypothèse d'une myofasciite à macrophages est à soulever et justifie des explorations complémentaires comportant une scintigraphie au gallium et une étude anatomopathologique.

En cas d'enquête négative, on peut enfin évoquer un contexte d'asthénie post-infectieuse, surtout si les signes ont été précédés d'un tableau de type grippal.

## CONCEPT DE SYNDROME D'INTOLÉRANCE MUSCULAIRE À L'EFFORT

Il est habituellement lié à une myopathie métabolique, plus rarement dystrophique. Le syndrome d'intolérance musculaire à l'effort se caractérise classiquement par des accès douloureux récidivants à type de myalgies, parfois étiquetées raideur ou courbatures, éventuellement de crampes. Il engendre une fatigabilité qui limite l'aptitude à l'effort. Méconnu, lors d'un effort intense, il peut se révéler par un authentique tableau de rhabdomyolyse. Parfois l'expression

clinique est beaucoup plus fruste, s'exprimant sous la forme d'une fatigabilité douloureuse isolée. L'anamnèse est alors cruciale, à la recherche d'antécédents familiaux de myopathie, d'atteintes viscérales qui peuvent orienter vers une mitochondriopathie, d'arguments cliniques en faveur d'une myolyse, d'une hémolyse, d'une atteinte oculaire de type rétinite pigmentaire ou ophtalmoplégie. Le diagnostic pourra alors être orienté par l'épreuve d'effort standardisée, le test d'ischémie d'effort, l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectroscopie RMN au phosphore 31. La biopsie musculaire reste le moyen habituel pour confirmer le diagnostic. L'objectif de ces examens est de démontrer et de différencier une atteinte métabolique de la glycogénolyse (glycogénoses) ou de la chaîne oxydative mitochondriale (mitochondriopathies et déficit en carnitine-palmityl-transférase). Ces explorations doivent être standardisées et réalisées en centre spécialisé afin, en particulier, de ne pas considérer un déconditionnement à l'effort comme une authentique maladie métabolique. Il faut néanmoins souligner la rareté de ces affections. Il convient donc de n'envisager ces explorations lourdes et coûteuses que s'il existe un contexte clinique ou familial évocateur ou des anomalies paracliniques comme une myolyse authentifiée.

#### *Causes diverses de douleurs musculaires*

Syndrome post-poliomyélitique tardif  
*Rigid spine syndrom*  
 Syndrome de l'homme raide  
 Déficits en fer, potassium, magnésium, vitamine D  
 Diabète phosphorés  
 Spondylarthropathies féminines  
 Stress chroniques et troubles psychologiques  
 Fibromyalgie  
 Syndrome de fatigue chronique  
 Myopathies révélées à l'âge adulte

#### *Fibromyalgie. Critères de l'American College of Rheumatology de 1990*

1. Histoire de douleur étendue : c'est-à-dire douleur du côté gauche et du côté droit du corps, au-dessus et au-dessous de la taille et, en plus, douleur du squelette axial (colonne cervicale, dorsale ou lombaire, paroi thoracique antérieure). Dans cette définition, la lombalgie basse est comprise dans la douleur du segment inférieur, et la douleur de l'épaule et de la fesse est considérée comme une douleur pour chaque côté concerné.

2. Douleur à la palpation digitale de 11 des 18 points sensibles suivants (en exerçant une pression voisine de 4 kg) :

- occiput : bilatérale, à l'insertion du muscle sous-occipital
- rachis cervical inférieur : bilatérale, sur les versants antérieurs des espaces intertransversaires C5-C7
- trapèze : bilatérale, au milieu du bord supérieur
- sus-épineux : bilatérale, à l'origine, au-dessus de l'épine de l'omoplate, près de la limite interne
- deuxième côte : bilatérale, à la 2<sup>e</sup> articulation costo-chondrale, juste à côté de la face supérieure de l'articulation
- épicondyle : bilatérale à 2 cm en aval de l'épicondyle
- fessier : bilatérale, dans le quadrant supéro-externe de la fesse, dans le pli antérieur du muscle
- grand trochanter : bilatérale, au bord postérieur du grand trochanter
- genou : bilatérale, près de l'interligne interne

Le point douloureux est considéré comme positif s'il est réellement douloureux et non simplement sensible. Le diagnostic de fibromyalgie est retenu si les deux critères sont réunis et si la douleur étendue dure depuis au moins 3 mois.

*Critères américains (1994) de syndrome de fatigue chronique***Critères diagnostiques**

- Asthénie médicalement inexpliquée qui évolue depuis au moins 6 mois et qui est :
  - d'installation nouvelle
  - non liée à une activité physique en cours
  - non améliorée de manière importante par le repos
  - à l'origine d'une réduction significative de l'activité physique habituelle
- L'association à 4 ou plus des symptômes suivants :
  - troubles suggestifs de la mémoire
  - réactions ganglionnaires douloureuses
  - douleurs musculaires
  - douleurs articulaires
  - céphalées
  - repos non réparateur
  - malaises post-effort

**Critères d'exclusion**

- Maladie évolutive pouvant être à l'origine d'une fatigue
- Psychose, dépression mélancolique ou bipolaire
- Troubles psychotiques
- Démence
- Anorexie ou boulimie
- Abus d'alcool ou d'autres toxiques
- Obésité sévère

**Tableau I.9.II****Myopathies métaboliques ou héréditaires révélées à l'âge adulte**

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Myopathies métaboliques           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glycogénoses :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– déficit en phosphorylase (maladie de Mac Ardle)</li> <li>– déficit en phosphofructokinase (maladie de Tarui)</li> <li>– déficit en maltase acide (maladie de Pompe)</li> </ul> </li> <li>• Lipidoses :               <ul style="list-style-type: none"> <li>– déficit en carnitine-palmityl-transférase</li> <li>– déficit en carnitine</li> </ul> </li> <li>• Déficiences de la chaîne respiratoire mitochondriale</li> </ul> |
| Dystrophinopathies                | Certaines anomalies mineures de la dystrophine (hors myopathie de Duchenne et de Becker) peuvent se révéler à l'âge adulte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Trouble du métabolisme du calcium | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mutation du gène du calcium ATPase du réticulum sarcoplasmique (syndrome de Brody)</li> <li>– Mutation du gène du récepteur à la ryanodine (hyperthermie maligne)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

*Myalgies et fatigabilité*

Démarche diagnostique

**1<sup>re</sup> étape**

- Clinique :
  - arbre généalogique
  - inventaire des signes extramusculaires
  - listing des médicaments
- Biologie :
  - CPK, aldolases, TGO, TGP
  - NFS + éosinophiles
  - VS, CRP
  - CPK, myoglobulinurie le lendemain d'effort
  - TSHus
  - bilan phosphocalcique
  - fer sérique
  - radiographies standards : mains, pieds, squelette axial

**2<sup>e</sup> étape**

- Électromyogramme des quatre membres et des muscles paravertébraux
- Biologie :
  - anticorps antinucléaires, anti-JO1, anti-RNP, facteur rhumatoïde
  - sérologies orientées en fonction de l'anamnèse
  - enzyme de conversion

**3<sup>e</sup> étape (spécialisée)**

- Dosage de la maltase acide
- Épreuve d'effort avec étude du rapport lactate/pyruvate
- IRM musculaire, scintigraphie au gallium
- Biopsie musculaire



*Connaissances*

## ***II. Les pathologies systémiques***

# Aide du laboratoire d'immunologie au diagnostic des maladies auto-immunes

SYLVAIN DUBUCQUOI, LIONEL PRIN

- QU'APPELLE-T-ON MARQUEUR BIOLOGIQUE D'AUTO-IMMUNITÉ ?
- QUAND PRESCRIRE LA RECHERCHE DE MARQUEURS BIOLOGIQUES D'AUTO-IMMUNITÉ ?
- COMMENT INTERPRÉTER LES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES D'AUTO-IMMUNITÉ ?
- MÉTHODES D'EXPLORATION EN AUTO-IMMUNITÉ : AVANTAGES ET LIMITES
- CONCLUSION

La prise en charge d'un patient chez lequel on suspecte une maladie auto-immune est souvent difficile. L'examen biologique peut apporter une orientation décisive pour le diagnostic ou le traitement. C'est dire l'importance d'une parfaite maîtrise des conditions de prescription et d'interprétation de ces examens.

## ■ QU'APPELLE-T-ON MARQUEUR BIOLOGIQUE D'AUTO-IMMUNITÉ ?

C'est un paramètre immunologique à valeur indicative, détectable dans le sang, qui aidera au diagnostic de maladie auto-immune. La recherche de ces marqueurs est souvent un complément indispensable à l'examen clinique, surtout quand celui-ci, ou les données de l'anamnèse et les autres examens paracliniques, sont peu évocateurs. On verra toutefois que les résultats de cette recherche peuvent manquer de *sensibilité* (marqueur biologique *absent*, alors que le sujet présente une maladie auto-immune) mais également de *spécificité* (marqueur *présent*, alors que le patient ne présente pas la maladie auto-immune). Deux règles importantes sont à retenir lorsqu'on recherche ces marqueurs d'auto-immunité : il faut savoir les *prescrire à bon escient* et savoir en *interpréter les résultats*.

Les marqueurs biologiques d'auto-immunité sont essentiellement des anticorps (*auto-anticorps*), détectables dans le sérum (le prélèvement sanguin sera donc réalisé sur un tube sec). Il existe également des lymphocytes T auto-réactifs, mais leur détection requiert des techniques plus délicates qui ne sont pas mises en œuvre en pratique courante. Parmi les auto-anticorps, il faut retenir qu'il existe des *auto-anticorps naturels*, présents chez les sujets sains, non détectés par les techniques conventionnelles car ils sont sous le contrôle du réseau idiotypique, et des *auto-anticorps associés aux maladies auto-immunes*. Ces



derniers sont le plus souvent de classe IgG, de haute avidité pour leur cible (présence de mutations somatiques au site anticorps).

L'implication directe des auto-anticorps dans le processus physiopathologique des maladies auto-immunes fait l'objet de nombreuses discussions, notamment dans les connectivites, alors qu'elle semble plus évidente dans les maladies auto-immunes spécifiques d'organe (myasthénie, thyroïdites...). De manière générale, on retiendra que les auto-anticorps sont souvent « associés » aux maladies auto-immunes (« marqueurs » de la pathologie) et plus rarement impliqués dans le processus pathologique (« acteurs » de la pathologie). Les travaux de ces dernières années ont permis une caractérisation de plus en plus précise des cibles des auto-anticorps (surtout grâce aux outils de biologie moléculaire). À titre d'exemple, après avoir décrit les anticorps (Ac) anti-noyaux, on identifie aujourd'hui les Ac dirigés contre des constituants nucléaires (Ac anti-nucléosomes, par exemple), cernant de mieux en mieux les mécanismes à l'origine de la production de ces auto-anticorps, et leur cible moléculaire. Le diagnostic biologique des maladies auto-immunes a donc connu un remarquable développement. On peut également le rattacher à l'amélioration des performances technologiques et particulièrement à l'apparition des tests immuno-enzymatiques (ELISA), qui autorisent souvent l'automatisation et une meilleure standardisation.

## QUAND PRESCRIRE LA RECHERCHE DE MARQUEURS BIOLOGIQUES D'AUTO-IMMUNITÉ ?

Deux situations peuvent être envisagées :

– Les données de l'anamnèse et de l'examen clinique sont fortement évocatrices. Il est alors légitime de prescrire la recherche de marqueurs d'auto-immunité, à condition d'opérer un choix judicieux.

- Il faut sélectionner les marqueurs à forte valeur d'orientation diagnostique qui pourraient confirmer le diagnostic (Tableau II.1.I). On évitera ainsi une enquête large de première intention, souvent peu profitable et surtout dispendieuse.

Principales maladies auto-immunes spécifiques d'organe et connectivites.  
Auto-anticorps associés et méthodes de détection

| Maladie                    | Anticorps (fréquence)                                                                     | Méthodes (substrat) |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Glandes endocrines</b>  |                                                                                           |                     |
| Thyroïdite de Hashimoto    | Ac anti-récepteur de la TSH<br>Ac anti-thyroglobuline (TG) et anti-thyroperoxydase (TPO)  | ELISA*/RIA*         |
| Myxoedème primaire         | Ac anti-TPO                                                                               |                     |
| Thyrotoxicose de Basedow   | Ac anti-récepteur de la TSH                                                               |                     |
| Maladie d'Addison          | Ac anti-21 hydroxylase                                                                    |                     |
| Diabète insulino-dépendant | Ac anti-Glutamate Décarboxylase (GAD), anti-insuline, ...<br>Ac anti-ilots de Langerhans, | IFI (pancréas)      |
| Ménopause précoce          | Ac anti-tissu ovarien                                                                     | IFI (ovaire)        |

suite ►

|                                                  |                                                                          |                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Peau</b>                                      |                                                                          |                                                                                                                                      |
| Pemphigus                                        | Ac anti-substance intercellulaire<br>(Ac anti- desmoglène 3)             | IFI (œsophage de rat)<br>Immuno-empreinte                                                                                            |
| Pemphigoïde                                      | Ac anti-membrane basale cutanée<br>(Ac anti-BP 180)                      | IFI (œsophage de rat)<br>Immuno-empreinte                                                                                            |
| <b>Organes<br/>hématopoïétiques</b>              |                                                                          |                                                                                                                                      |
| Anémie hémolytique                               | Test de Coombs                                                           | Tests d'agglutination                                                                                                                |
| Leucopénie                                       | Ac anti-leucocytes                                                       |                                                                                                                                      |
| Thrombopénie                                     | Ac anti-plaquettes                                                       |                                                                                                                                      |
| <b>Rein</b>                                      |                                                                          |                                                                                                                                      |
| Syndrome de Goodpasture                          | Ac anti-membrane basale glomérulaire                                     | IFI (Rein de singe)<br>ELISA/Immunodot                                                                                               |
| Tubulonéphrite interstitielle                    | Ac anti-membrane basale tubulaire                                        | IFI (Rein de rongeur)                                                                                                                |
| <b>Système nerveux<br/>et plaque motrice</b>     |                                                                          |                                                                                                                                      |
| Syndrome de Guillain Barré                       | Ac anti-Gangliosides M1 (GM1) et GD1b                                    | Immuno-empreinte                                                                                                                     |
| Syndrome de Miller-Fisher                        | Ac anti-GQ1b                                                             |                                                                                                                                      |
| Neuropathies multifocales                        | Ac anti-« Myelin Associated Glycoprotein » (MAG)                         | ELISA                                                                                                                                |
| Myasthénie                                       | Ac anti-récepteur de l'Acétylcholine (ARAC)                              | RIA                                                                                                                                  |
| <b>Tube digestif<br/>et foie</b>                 |                                                                          |                                                                                                                                      |
| Anémie de Biermer                                | Ac cellules pariétales gastriques<br>Ac anti-facteur intrinsèque         | IFI (Estomac de rat)<br>RIA/ELISA                                                                                                    |
| Hépatite auto-immune<br>chronique<br>• de type I | Ac anti-actine                                                           | IFI (Estomac, foie, rein de rat<br>ou triple<br>substrat) et HEp2<br>IFI (triple substrat), IDD*,<br>Immunodot, Immuno-<br>empreinte |
| • de type II                                     | Ac anti-Liver-Kidney-Microsome 1 (LKM1)<br>Ac anti-Liver-Cytosol 1 (LC1) |                                                                                                                                      |
| Cirrhose biliaire primitive                      | Ac anti-mitochondries de type M2                                         | IFI (triple substrat,<br>et HEp2), Immunodot, ELISA                                                                                  |
| Maladie coeliaque                                | Ac anti-gliadine**<br>Ac anti-endomysium (Ac anti-transglutaminase)      | ELISA<br>IFI (œsophage<br>de singe/ELISA)                                                                                            |
| Malaise de Crohn                                 | Ac anti-Saccharomyces cerevisiae** (ASCA)                                | ELISA                                                                                                                                |
| RCH                                              | Ac anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles<br>atypiques (xANCA)  | IFI (polynucléaires<br>neutrophiles humains)                                                                                         |

suite ►

| <b>Connectivites</b>                                                                                                                              |                                                                                                                                  |                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Polyarthrite rhumatoïde                                                                                                                           | FR (80 %)<br>Ac anti-filagrine (30-50 %)                                                                                         | Test d'agglutination<br>Néphélométrie, ELISA<br>Waller-Rose<br>IFI (œsophage de rat).                                         |
| Lupus<br>Lupus induit                                                                                                                             | Ac anti-nucléaires (95 %)<br>Ac anti-ADN natif (80 %)<br>Ac anti-Sm (10 %)<br>Ac anti-ribosomes (neurolupus)<br>Ac anti-histones | IFI (HEp2)<br>IFI (Crithidia Luciliae)/ FARR/<br>ELISA<br>IDD, ELISA, Immunodot,<br>IFI, ELISA, Immunodot<br>ELISA, Immunodot |
| Syndrome<br>de Gougerot-Sjögren                                                                                                                   | SSA, SSB                                                                                                                         | IFI (HEp2, glandes salivaires),<br>IDD                                                                                        |
| Sclérodermies<br>• Formes distales<br>• Formes proximales<br>• Formes de mauvais<br>pronostic                                                     | Ac anti-centromères (CREST syndrome)<br>Ac anti-Scl-70,<br>Ac anti-RNA polymérase                                                | IFI (HEp2)<br>IFI (HEp2), IDD, ELISA<br>IFI (HEp2), IDD, ELISA                                                                |
| Dermatopolymyosite                                                                                                                                | Ac anti-synthétases<br>dont Ac anti-JO1                                                                                          | IFI (HEp2), IDD, ELISA,<br>Immunodot                                                                                          |
| Connectivites mixtes                                                                                                                              | Ac anti-RNP<br>Ac anti-KU                                                                                                        | IFI (HEp2), IDD, ELISA,<br>Immunodot                                                                                          |
| SAPL                                                                                                                                              | Ac antiphospholipides<br>Ac anti-cardiolipines<br>Ac anti-β2GP1                                                                  | Tests fonctionnels<br>d'hémostase (Rosner)<br>ELISA<br>ELISA                                                                  |
| Vasculites/<br>glomérulonéphrites<br>Maladie de Wegener<br>Poly-angéite microscopique<br>Glomérulonéphrite<br>membranoproliférative de<br>type II | ANCA<br><br>cANCA/PR3-ANCA<br>pANCA/MPO-ANCA<br>C3nef (facteur néphritique)                                                      | IFI (polynucléaires<br>neutrophiles humains)<br>ELISA<br><br>Exploration de la voie alterne<br>du complément                  |

ELISA : Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay (test immuno-enzymatique) ; RIA Radio-Immuno-Assay (test radio-immunologique) ;  
IDD : Immunodiffusion double (test d'Ouchterlony).

\*\* Anticorps dirigés contre des antigènes de l'environnement.

Ac anti-antigènes nucléaires solubles ou ENA.

- Si le diagnostic est confirmé, il est important de connaître les marqueurs utiles à la surveillance de l'évolution de la maladie. Hormis quelques cas particuliers (Ac anti-ADN natif et lupus, par exemple), on retiendra que *la recherche répétée d'auto-anticorps est rarement indispensable au suivi des maladies auto-immunes*. En revanche, l'exploration du complément plasmatique (CH50, C3c, C4), l'évaluation du syndrome inflammatoire et des paramètres qui apprécient la fonction d'un organe cible (fonction rénale, par exemple) sont souvent nécessaires pour apprécier l'évolution de la maladie et son pronostic.



– Les données de l'anamnèse et de l'examen clinique ne permettent pas d'orienter le diagnostic dans un contexte où une maladie auto-immune est suspectée. Il est alors légitime de rechercher, en première intention, des marqueurs biologiques d'auto-immunité, comme les auto-anticorps antinucléaires, un facteur rhumatoïde ou des Ac antiglobules rouges (test de Coombs). Il est également utile de rechercher d'autres manifestations biologiques associées à une dérégulation du système immunitaire (syndrome inflammatoire, électrophorèse des protéines sériques, étude du complément, recherche d'une cryoglobulinémie...).

## COMMENT INTERPRÉTER LES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DES MARQUEURS BIOLOGIQUES D'AUTO-IMMUNITÉ ?

Tout marqueur biologique devra être interprété en fonction du contexte clinique, et particulièrement de l'âge du sujet. On retiendra ainsi que la fréquence de détection des auto-anticorps augmente dans la population générale saine après l'âge de 60 ans, mais aussi en cas de traitement médicamenteux, de processus infectieux, ou encore néoplasique (leucémie lymphoïde chronique), associés. Cette interprétation tiendra compte enfin des titres des auto-anticorps (les titres les plus élevés sont plus souvent associés à un processus auto-immun pathologique).

En cas de discordance entre le contexte clinique et les résultats biologiques, il faut savoir que certains marqueurs immunologiques peuvent disparaître après un certain temps d'évolution alors que le diagnostic clinique ne fait plus de doute (Ac anti-ilôts de Langerhans dans le diabète). À l'inverse, certains marqueurs n'apparaissent qu'après un certain temps d'évolution de la maladie, comme les facteurs rhumatoïdes (FR) dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est également important de connaître les conditions de préservation du sérum, ou les facteurs susceptibles d'interférer (FR et test ELISA, cryoglobuline, hypogammaglobulinémie ou dysglobulinémie), et les performances des tests utilisés (sensibilité, spécificité). Sur les relations sensibilité-spécificité, une enquête récente rapporte les limites du test de dépistage des auto-anticorps antinucléaires par immunofluorescence sur cellules HEp2. À la dilution de 1/80<sup>e</sup> des sérums, 13 % des sujets sains, âgés de 20 à 60 ans, présentent des auto-anticorps anti-nucléaires. Ce test manque donc de spécificité. En revanche, à la même dilution, cette méthode ne détecte les Ac anti-SSA (associé au syndrome ou à la maladie de Gougerot-Sjögren) que dans 76 % des cas. Ce test manque donc de sensibilité.

## MÉTHODES D'EXPLORATION EN AUTO-IMMUNITÉ : AVANTAGES ET LIMITES

On peut d'emblée distinguer deux grandes catégories de maladies auto-immunes et de marqueurs biologiques associés.

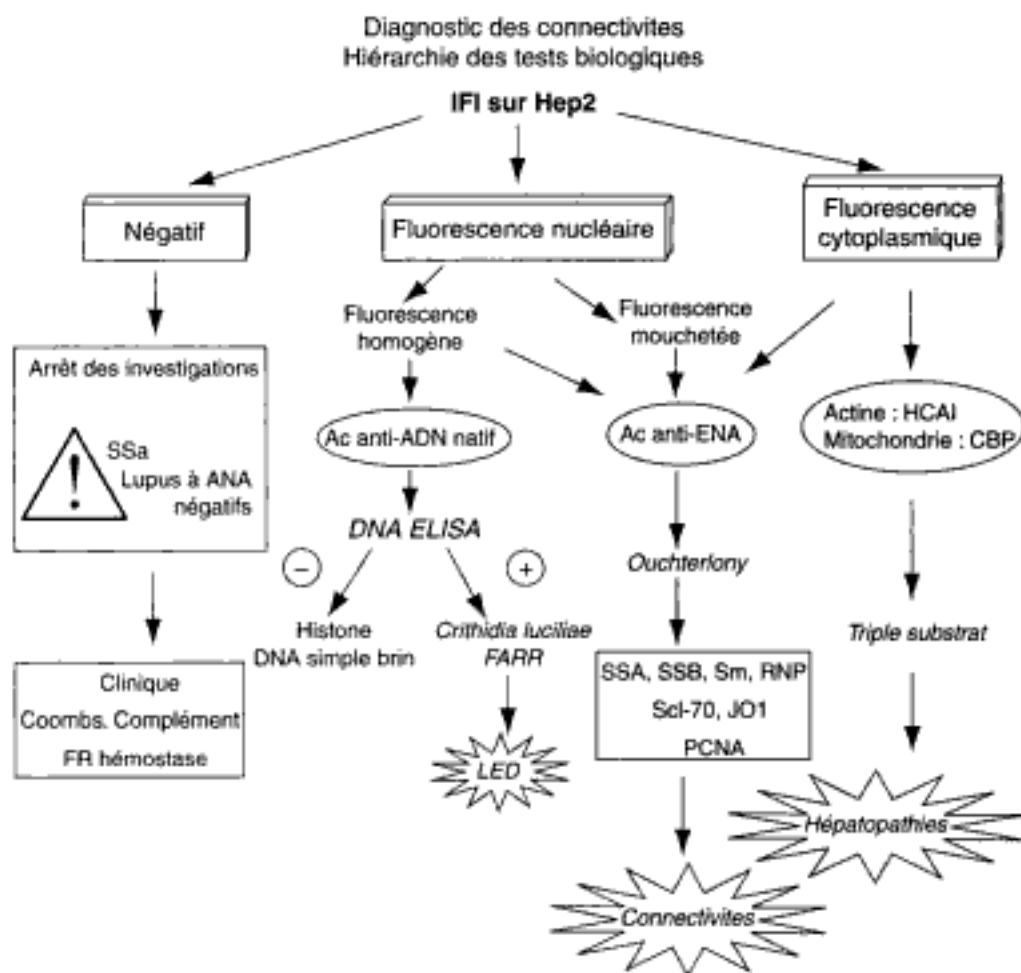
## ► Les maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Les anticorps peuvent être dirigés vis-à-vis de cibles « organe-spécifiques » bien caractérisées et sont généralement détectés par les tests ELISA (voir tableau II.1.1).

## ► Les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe (« maladies de système », ou connectivites)

Les anticorps sont rarement spécifiques de la maladie auto-immune ; ils reconnaissent différentes cibles cellulaires contenues dans le noyau (Ac antinucléaires, ou AAN), le cytoplasme ou la membrane (tableau II.1.1). La recherche et la caractérisation des AAN se déroulent en *plusieurs étapes hiérarchisées* (figure II.1.1), guidées par les résultats d'un test de première intention : l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp2. Il s'agit d'une technique qui permet de détecter près de 30 spécificités différentes d'auto-anticorps. Elle utilise des cellules issues d'un carcinome laryngé humain (cellules HEp2), présentant un volumineux noyau et de très nombreuses mitoses. L'introduction de ce test en pratique courante a permis d'élargir le nombre d'Ac susceptibles d'être identifiés. Ce test présente l'avantage de conserver la structure des cibles antigéniques. L'IFI sur cellules HEp2 permet la quantification des auto-anticorps par dilutions successives du

► Fig. II.1.1 Orientation des différents tests en vue de l'identification. ►



sérum jusqu'à extinction de la fluorescence. Pour les sérums qui présentent des titres élevés d'Ac, il est utile de poursuivre les dilutions jusqu'au 1/1 000<sup>e</sup>. Ce test manque toutefois de spécificité (tableau II.1.II), et il est convenu de ne considérer les résultats positifs qu'au-delà d'une dilution du sérum au 1/80<sup>e</sup> (seuil de positivité). Les processus auto-immuns pathologiques sont toutefois généralement associés à des titres supérieurs au 1/320<sup>e</sup>. En revanche, cette technique ne permet pas de préciser la cible exacte de l'auto-anticorps. Des investigations complémentaires doivent donc être envisagées pour compléter l'identification de la cible moléculaire. Les différents aspects de fluorescence observés permettent toutefois d'orienter les tests à proposer.

– Un aspect de fluorescence nucléaire homogène sur cellules HEp2 évoque la présence d'Ac anti-histones ou d'anticorps dirigés contre l'ADN. La mise en évidence d'Ac anti-ADN double brin (ou « natif ») présente un intérêt diagnostique pour le lupus érythémateux disséminé. On orientera donc les investigations biologiques complémentaires pour les mettre en évidence. Parmi les nombreux tests commerciaux proposés, on retiendra que l'IFI sur *Crithidia luciliae* (un protozoaire flagellé) et surtout le test de Farr restent les techniques les plus performantes pour mettre en évidence de façon *spécifique* ces Ac anti-ADN natif.

– Un aspect de fluorescence nucléaire mouchetée évoque la présence d'Ac anti-antigènes nucléaires solubles dans les solutions salines (*Extractable Nuclear Antigens*, ou ENA, tableau II.1.I). Malgré certaines réserves liées à la durée de réalisation (tableau II.1.II), le test d'immunodiffusion double (ou test d'Ouchterlony) sera préféré aux autres techniques (ELISA, Immunodot, immuno-empreinte), car le principe de ce test préserve la structure des « antigènes-cibles » et garantit une meilleure spécificité.

**Tableau II.1.II** Avantages et inconvénients des principales méthodes permettant la détection des Ac anti-nucléaires dans les connectivites

| Méthodes                                           | Avantages                                                                         | Inconvénients                                                                                                            |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IFI sur cellules HEp2                              | Large éventail diagnostique<br>Grande sensibilité<br>Titrage possible             | Manque de spécificité<br>Expérience et subjectivité du lecteur<br>Pas d'identification précise de l'Ac                   |
| Immunodiffusion double (IDD) ou test d'Ouchterlony | Conservation de la structure des épitopes<br>Mise en œuvre simple et peu coûteuse | Faible panel d'Ac détectés<br>Durée de mise en œuvre (48-72 heures)<br>Pas de titrage                                    |
| ELISA                                              | Simple<br>Automatisable/standardisation<br>Sensible<br>Adapté aux grandes séries  | Manque de spécificité<br>Coût                                                                                            |
| RIA                                                | Sensible et spécifique                                                            | Contraintes d'utilisation +++ (radioprotection)<br>Coût                                                                  |
| Immuno-empreinte (Western blot)                    | Mise en évidence de spécificités rares                                            | Difficulté de lecture<br>Pas d'identification précise de l'Ac<br>Manque de standardisation<br>Dénaturation de l'antigène |

– Enfin, on ne négligera pas les aspects de fluorescence cytoplasmique des cellules HEp2, qui doivent faire évoquer certaines spécificités ENA, et notamment la présence d'Ac anti-synthétases (Ac anti-JO1 par exemple), ou la présence de spécificités rencontrées dans les hépatopathies auto-immunes, comme les Ac anti-actine ou les Ac anti-mitochondries (tableau II.1.I. et figure II.1.1).



## CONCLUSION

En aucun cas, la seule détection de marqueurs d'auto-immunité suffit à établir un diagnostic de maladie auto-immune. C'est la vision intégrative des différents éléments cliniques, paracliniques et biologiques (recherche d'auto-anticorps, mais également le syndrome inflammatoire et les marqueurs biologiques de l'atteinte des différents « organes-cibles ») qui conduira au diagnostic de certitude et à un traitement adapté. Il faut également préciser qu'à quelques exceptions près, le suivi des auto-anticorps présente peu d'intérêt pour apprécier l'évolution ou le pronostic de la maladie.

## Lupus érythémateux aigu disséminé

PIERRE-YVES HATRON

- ▶ MANIFESTATIONS CLINIQUES
- ▶ SIGNES BIOLOGIQUES
- ▶ ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS
- ▶ FORMES ÉTIOLOGIQUES
- ▶ TRAITEMENT

Le lupus érythémateux disséminé est une affection systémique de gravité variable : certaines formes restent bénignes, se limitant à une atteinte cutanée et articulaire ; à l'inverse d'autres se caractérisent par diverses atteintes viscérales, nécessitant souvent un traitement intensif dont les effets iatrogéniques à court, moyen et long termes sont une source non négligeable de morbidité et de mortalité. Les principales causes de mortalité sont en effet d'une part l'activité propre de la maladie (un tiers des cas environ), d'autre part les surinfections et les accidents cardiovasculaires dans la survenue desquels les thérapeutiques utilisées ont une responsabilité importante.

Le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) est la plus fréquente des connectivites après le syndrome de Gougerot-Sjögren : sa prévalence annuelle a été estimée à 15 à 50 cas par 100 000 habitants. La prépondérance féminine est nette – 8 à 9 femmes pour 1 homme – mais s'estompe avec l'âge. La fréquence de la maladie est également plus élevée chez le sujet de race non caucasienne (noire et jaune). Dans 5 à 10 % des cas la maladie revêt un caractère familial. Enfin, bien qu'elle puisse survenir à tout âge, c'est le plus souvent entre 20 et 30 ans qu'apparaissent les premiers symptômes.

### ▶ MANIFESTATIONS CLINIQUES

#### ▶ *Circonstances de découverte*

Dans les cas typiques, la maladie se révèle par une altération fébrile de l'état général associée à une ou plusieurs localisations viscérales.

Le début monosymptomatique est de diagnostic plus difficile : polyarthrite non destructrice, pleuro-péricardite, néphropathie glomérulaire, ou fièvre isolée.

Plus rarement, c'est plusieurs mois ou années après une hémopathie auto-immune – purpura thrombopénique, anémie hémolytique, ou manifestations liées à un syndrome des antiphospholipides – qu'apparaîtront les signes de la maladie systémique.

## ► Phase d'état

Elle est caractérisée par une succession de poussées évolutives avec aggravation ou apparition de nouvelles localisations viscérales. Le rythme et la gravité de ces poussées sont très variables chez un même malade et selon les patients.

## ► Signes généraux

Un amaigrissement et une fièvre de sévérité variable peuvent accompagner les poussées évolutives. Ils sont toutefois loin d'être constants, et certaines atteintes viscérales graves peuvent se développer sans altération de l'état général.

## ► Manifestations cutanéophanéariennes

Très évocatrices de la maladie, elles ne s'observent que dans 50 % des cas environ.

– Érythème en versperilio ou en ailes de papillon (figure II.2.1, cahier couleur). C'est le plus caractéristique. Érythème maculo-papuleux, finement squameux, parfois oedémateux, il siège aux ailes du nez et aux pommettes, et peut s'étendre au décolleté et dans les régions péri-orbitaires et frontale, respectant le plus souvent le cuir chevelu. D'autres localisations sont possibles : face dorsale des mains, bras, jambes. Cette éruption cutanée est souvent provoquée ou aggravée par l'exposition aux rayons ultraviolets.

– Lupus discoïde (figure II.2.2, cahier couleur). Il s'agit de lésions érythémateuses papulo-squameuses, circonscrites, dont le centre subit une évolution atrophique.

– Éruption de photo-sensibilisation (figure II.2.3, cahier couleur). Les lucites sont fréquentes au cours du LEAD, parfois suivies d'une poussée systémique.

– Atteinte des muqueuses. Des ulcérations buccales, linguales ou génitales accompagnent souvent les poussées évolutives (figure II.2.4, cahier couleur).

– Signes de vascularite. Ils sont des signes de gravité de la maladie :

- purpura pétéchial ou ecchymotique infiltré,
- érythème péri-unguéal,
- nécrose parcellaire et distale des doigts ou des orteils,
- livedo,
- nodules sous-cutanés,
- urticaire ou angioedème.

– Signes cutanés plus rares :

- lupus pernio ou lupus engelure,
- panniculite nodulaire subaiguë,
- éruption bulleuse,

– Manifestations phanéariennes. L'alopecie circonscrite ou plus rarement diffuse est en fait assez rarement constatée, et accompagne les poussées.

La biopsie cutanée n'est caractéristique que dans le lupus discoïde : elle montre au sein de l'épiderme des lésions d'hyperkératose orthokératosique associées à une atrophie du corps muqueux de Malpighi, une altération des couches basales de l'épiderme, et au sein du derme des infiltrats lymphocytaires péri-annexiels. L'examen en immuno-fluorescence révèle des dépôts d'immunoglobulines et de complément à la jonction dermo-épidermique, de façon constante lorsque la biopsie est réalisée en peau pathologique, dans 50 % des cas lorsqu'elle est réalisée en peau saine. Pour certains auteurs, cet aspect est très caractéristique de la maladie lupique et aurait une valeur pronostique.

## ► Manifestations articulaires

Elles sont très fréquentes (80 à 90 % des cas) et volontiers inaugurales. Ce sont parfois de simples arthralgies, volontiers migratrices. Les arthrites, plus fréquentes, ont un profil évolutif variable :

- polyarthrite aiguë ou subaiguë avec tuméfactions articulaires et périarticulaires, accompagnant les poussées évolutives ; très sensibles aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, elles siègent préférentiellement aux grosses articulations : genoux, chevilles, coudes, épaules ;
- polyarthrite chronique des articulations distales : évoluant par poussées sur un fond douloureux chronique, elle prédomine aux articulations interphalangiennes, métacarpo-phalangiennes et aux poignets.

À long terme, des déformations en fuseau des doigts et des détachements articulaires (figure II.2.5, cahier couleur) peuvent survenir, réalisant au maximum un rhumatisme de Jaccoud, mais, fait essentiel, il n'existe jamais de signes radiologiques de destruction articulaire : pas de géode ni d'érosion des interlignes, tout au plus une certaine déminéralisation en bandes. Ce contraste clinico-radiologique est très évocateur de la maladie lupique.

La ponction articulaire ramène un liquide inflammatoire stérile, riche en cellules mononucléées. L'abaissement des taux du complément sérique et la présence de cellules LE sont évocateurs mais non spécifiques. Il n'y a pas de signe anatomo-pathologique caractéristique à la biopsie synoviale.

L'ostéonécrose aseptique est une complication de la maladie qui peut survenir en dehors de toute corticothérapie : nécrose d'une tête ou d'un condyle fémoral, d'un plateau tibial, ou d'une tête humérale. Le diagnostic sera évoqué devant la survenue de douleurs articulaires d'horaire mécanique.

Des ténosynovites, en particulier des fléchisseurs des doigts, sont parfois observées.

## ► Manifestations musculaires

Souvent limitées à des myalgies, elles constituent parfois de véritables myosites avec élévation des enzymes musculaires et infiltrat lymphocytaire à la biopsie. Sauf en cas de polymyosite associée, il n'y a pas de signe de nécrose des fibres musculaires.

## ► Manifestations cardiaques

Les trois tuniques peuvent être atteintes.

– La *péricardite* reste la complication la plus fréquente, le plus souvent sans gravité – sauf dans les rares cas de tamponnade –, très corticosensible et évoluant exceptionnellement vers la constriction.

– L'*endocardite verruqueuse de Libman-Sachs* est de façon claire associée aux anticorps anti-phospholipides (40 % des lupus avec anti-phospholipides, moins de 10 % en leur absence). Elle est le plus souvent asymptomatique et ne nécessite que très rarement une chirurgie valvulaire. Elle expose cependant à deux ordres de complications : la greffe bactérienne et l'embolie cérébrale à partir d'un thrombus valvulaire. Une prophylaxie antibiotique est justifiée comme pour toute valvulopathie.

– La *myocardite aiguë lupique*. Un dysfonctionnement myocardique asymptomatique caractérisé par une diminution de la fraction d'éjection et de la compliance diastolique, et une hypertrophie ventriculaire gauche, est fréquent au cours de la maladie en poussée, et se corrige sous corticothérapie. En revanche, la myocardite aiguë avec symptômes est beaucoup plus exceptionnelle. Elle peut être parfois révélatrice de la maladie.

Le tableau est celui d'une myocardite aiguë avec signes d'insuffisance cardiaque, tachycardie, troubles du rythme, galop et cardiomégalie. Le diagnostic de myocardite spécifique est très difficile et doit d'abord écarter les nombreuses autres causes de défaillance cardiaque que l'on peut observer au cours de la maladie. La scintigraphie au gallium peut apporter des arguments diagnostiques en montrant une hyperfixation myocardique de l'isotope ; certains auteurs ont souligné l'intérêt de la biopsie endomyocardique qui montre un infiltrat lymphoplasmocytaire interstitiel du myocarde. Le traitement repose sur la corticothérapie à forte dose, parfois associée aux immunosuppresseurs.

– *L'insuffisance coronaire est devenue l'une des principales causes de morbidité et de mortalité de la maladie lupique, sans doute en raison de l'augmentation de la survie des patients. L'incidence de l'infarctus du myocarde est en effet 9 fois supérieure à celle de la population normale et de nombreux cas ont été rapportés chez l'adulte jeune. La maladie en elle-même comme son traitement contribuent à cette atteinte coronaire. Ses causes sont multiples : artérite inflammatoire des artères coronaires mais surtout thrombose coronaire liée aux antiphospholipides et athérosclérose précoce.*

*En présence d'une insuffisance coronaire, le diagnostic différentiel entre athérosclérose et artérite coronaire, beaucoup plus exceptionnelle, est très difficile. La coronarographie est l'examen essentiel : un aspect évocateur d'artérite inflammatoire associe des lésions anévrismales et des sténoses focales régulières, effilées, ou se caractérise encore par la constitution rapide de lésions sténotiques lors de 2 angiographies successives.*

## ► Manifestations vasculaires

Le phénomène de Raynaud ne s'observe que dans 20 % des cas.

L'hypertension artérielle, secondaire à la corticothérapie ou compliquant une néphropathie, est un facteur de mauvais pronostic.

Les phlébites récidivantes des membres doivent faire rechercher des anticorps antiphospholipides.

Les lésions d'artérite inflammatoire peuvent se révéler par un syndrome de l'arc aortique ou par des lésions de gangrène des extrémités des membres, réellement exceptionnelles à côté des thromboses artérielles, de tout siège, liées aux antiphospholipides.

## ► Manifestations pleuro-pulmonaires

### ***Pleurésie séro-fibrineuse***

De loin la plus fréquente des manifestations pleuro-pulmonaires, elle est parfois révélatrice de la maladie, habituellement cortico-sensible mais volontiers récidivante.

La détection de cellules LE et d'anticorps antinucléaires dans le liquide pleural, l'abaissement du taux de complément et la normalité de la glycopleurie sont des arguments en faveur du caractère spécifique de l'épanchement.

### ***Pneumonie lupique aiguë***

Concernant moins de 10 % des patients, elle se caractérise par l'apparition brutale d'une dyspnée, d'une toux, de douleurs thoraciques bilatérales dans un contexte fébrile. La radiographie de thorax montre des infiltrats le plus souvent bilatéraux, prédominant aux bases, accompagnés parfois d'épanchements pleuraux, d'une ascension des coupes diaphragmatiques et d'atélectasies sus-diaphragmatiques en bandes. Aucune de ces manifestations cliniques ou

radiologiques n'est bien sûr spécifique, et la pneumonie lupique est avant tout un diagnostic d'élimination.

### ***Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse***

Rare au cours du lupus (moins de 3 % des cas), elle peut s'installer insidieusement ou survenir dans les suites d'une pneumonie lupique. Il s'agit d'un tableau de fibrose pulmonaire analogue à celle de la sclérodermie, d'évolution très lente.

### ***Hypertension artérielle pulmonaire***

Elle est exceptionnelle au cours du lupus systémique (moins de 1 % des cas) mais il est possible que des formes mineures non reconnues soient plus fréquentes. La présentation clinique est identique à celle de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive. Le pronostic en est aussi sévère, et la plupart des patients décèdent dans les 5 ans suivant le diagnostic. L'association avec les anticorps anti-phospholipides reste discutée.

## **► Manifestations rénales**

Leur fréquence est fonction des critères retenus. Des signes biologiques d'atteinte rénale s'observent dans 50 % des cas environ ; la biopsie rénale révèle des lésions dans 70 à 80 % des cas, et à l'examen en immuno-fluorescence des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de complément sont pratiquement constants.

L'atteinte rénale est l'un des principaux facteurs du pronostic : elle survient le plus souvent au début de l'évolution de la maladie. Sa sévérité n'est pas toujours en relation avec la gravité apparente de la maladie. Il n'y a pas de parallélisme absolu entre les signes biologiques de néphropathie et la gravité des lésions histologiques. La biopsie rénale, réalisée dès la moindre anomalie urinaire, permet de préciser le type de néphropathie, d'en apprécier le pronostic et d'en déterminer les indications thérapeutiques. Cette attitude est cependant actuellement discutée.

Toutes les structures peuvent être touchées par la néphropathie lupique : glomérules, tissu interstitiel et tubules, vaisseaux.

### ***Néphropathie glomérulaire***

Les lésions de gravité variable peuvent être classées en six types :

- Type I : les glomérules apparaissent normaux en microscopie optique, électronique, et en immuno-fluorescence.
- Type II : la glomérulonéphrite mésangiale se limite à une augmentation de la matrice ou à une hyper-cellularité du mésangium au sein duquel l'immuno-fluorescence révèle des dépôts d'immunoglobulines, souvent d'IgG, parfois d'IgA, et de complément. Cette glomérulopathie peut être asymptomatique ou se manifester par une protéinurie souvent modérée, et/ou une hématurie microscopique. La fonction rénale est normale, le pronostic à long terme est bon.
- Type III : la glomérulonéphrite proliférative de répartition segmentaire et focale est caractérisée par des lésions élémentaires identiques aux précédentes, mais qui intéressent moins de 50 % des glomérules et seulement certains secteurs du glomérule. La protéinurie est souvent modérée, l'insuffisance rénale rare. Il semble de plus en plus que le pronostic de cette glomérulopathie est identique, à long terme, à celui de la glomérulonéphrite proliférative diffuse dont elle n'est souvent qu'un stade initial.
- Type IV : la glomérulonéphrite proliférative diffuse associe des lésions de prolifération endocapillaire, d'intensité variable d'un glomérule à l'autre, et des dépôts endomembraneux qui donnent à l'anse capillaire un aspect en fil de fer. Parfois, il peut coexister une prolifération épithéliale, souvent modérée, limitée à quelques



croissants. Des thrombi hyalins obstruant la lumière capillaire, des débris nucléaires ou les exceptionnels corps hématoxyliques de Gross accompagnent les signes de prolifération. L'immunofluorescence révèle des dépôts d'IgG et de C3 le long des anses capillaires et parfois des artéioles. À un stade plus évolué, ces lésions ont fait place à de la sclérose avec synéchies floculo-capsulaires.

Il est important de préciser l'évolutivité de ces lésions par des indices d'activité et de sclérose pour juger du pronostic et des indications thérapeutiques : les lésions jeunes et actives sont en effet potentiellement réversibles sous traitement.

Bien qu'il n'y ait pas de parallélisme anatomo-clinique strict, et qu'une latence totale soit possible, cette glomérulopathie se manifeste le plus souvent par une protéinurie importante, souvent néphrotique, une hématurie microscopique et, une fois sur deux, par une insuffisance rénale d'évolutivité variable, parfois compliquée d'hypertension artérielle. Un syndrome néphritique aigu, ou une insuffisance rénale aiguë sont d'autres modes de révélation, plus rares, de cette néphropathie.

– Type V : la glomérulonéphrite extra-membraneuse est la plus rare (moins de 10 % des cas). Morphologiquement identique à la néphropathie extra-membraneuse primitive, elle est caractérisée par des dépôts en chaînette sur le versant extramembraneux qui fixent, en immunofluorescence, les sérums anti-IgG et anti-C3. La protéinurie est souvent massive, néphrotique, exposant au risque de thrombose. L'évolution vers l'insuffisance rénale chronique est cependant exceptionnelle.

– Type VI : lésions scléreuses – sclérose glomérulaire, croissants fibreux –, associées à une fibrose interstitielle avec atrophie tubulaire : c'est le stade d'insuffisance rénale chronique irréversible, souvent hypertensive.

### ***Lésions de néphropathie interstitielle***

Un infiltrat de cellules mononucléées et des altérations tubulaires sont fréquents au cours des glomérulopathies graves. Ils peuvent parfois s'observer isolément.

### ***Lésions d'angéite des artéioles rénales avec nécrose fibrinoïde***

Elles sont l'apanage des formes sévères.

Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique concerne surtout les types III et IV de néphropathie glomérulaire. Le pronostic de la maladie rejoint alors celui des néphropathies chroniques évoluées car il est fréquent d'observer une amélioration ou une disparition des manifestations systémiques après la mise en œuvre de l'hémodialyse. Les rechutes de néphropathie après greffe rénale apparaissent exceptionnelles.

## **■ Manifestations neuro-psychiatriques**

La reconnaissance récente du syndrome des anti-phospholipides a, sans aucun doute, permis une meilleure compréhension de certaines manifestations neurologiques du lupus disséminé. Les manifestations neurologiques centrales sont en effet 2 fois plus fréquentes en présence d'antiphospholipides, singulièrement lorsqu'elles sont focales. On oppose donc ces manifestations neurologiques focales, de nature ischémique, associées à la présence d'anticorps anti-phospholipides, aux manifestations diffuses, réellement spécifiques de la maladie lupique, et liées à des mécanismes inflammatoires de vascularite ou auto-immuns directs (anticorps anti-neurones).

En pratique, le clinicien en présence de manifestations cérébrales d'un lupus systémique doit répondre à deux questions :

- Ces manifestations sont-elles primaires, liées directement à la maladie, ou secondaires, conséquence de la défaillance d'un autre organe, d'une infection, ou d'origine iatrogénique ?
- Sont-elles de nature thrombo-embolique, justifiant alors un traitement anti-coagulant, ou inflammatoires, nécessitant un traitement corticoïde et éventuellement immunosuppresseur ? Ces réponses ne peuvent être apportées que par un faisceau d'arguments cliniques (évolutivité de la maladie), biologiques (présence ou non d'anticorps anti-phospholipides, et d'anticorps anti-neurones et d'anti-ribosome P), étude du liquide céphalo-rachidien, et enfin données d'imagerie dans laquelle l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a une place prépondérante.

*Le visage du neuro-lupus s'est également modifié avec le temps : l'incidence des manifestations neurologiques classiques telles qu'elles figurent dans les critères de l'American College of Rheumatology (comitialité, psychose) a baissé, sans doute en raison de l'amélioration de la prise en charge thérapeutique, alors qu'une fréquence élevée, atteignant 40 à 60 % des cas, d'altération des fonctions cognitives a été mise en évidence grâce à la pratique de tests psychométriques : troubles mnésiques, de l'attention, de la concentration...*

### **Vascularite cérébrale**

Il s'agit sans doute de la complication neurologique la plus grave, devenue exceptionnelle, et qui se caractérise par la survenue aiguë ou subaiguë d'un tableau d'encéphalite fébrile avec céphalées, confusion, puis crise comitiale, délire et enfin coma. Il s'agit le plus souvent d'un lupus évolutif avec hypocomplémentémie, titre élevé d'anticorps anti-ADN. On découvre dans le liquide céphalo-rachidien une pléiocytose, une hyperprotéinorachie avec augmentation des IgG et des anticorps anti-neurones.

### **Comitialité**

Considérée longtemps comme l'une des principales manifestations neurologiques du lupus, elle devient actuellement beaucoup plus rare (5 % des cas environ). Les crises peuvent être généralisées de type grand mal ou partielles. Lorsqu'elles sont spécifiques de la maladie, elles sont le plus souvent de bon pronostic, répondant à la corticothérapie et sans récurrence.

*Les accidents vasculaires, artériels ou veineux, entrant dans le cadre d'un syndrome des anti-phospholipides figurent actuellement parmi les premières causes d'accident neurologique grave de la maladie.*

### **Mouvements involontaires : chorée et hémiballisme**

Il s'agit de manifestations rares (1 à 4 % des lupus), souvent précoces, parfois révélatrices. Elles sont souvent associées à la présence d'anticorps anti-phospholipides et pourtant répondent souvent favorablement à la corticothérapie.

### **Myélite transverse**

Exceptionnelle, elle se manifeste par l'installation brutale d'une para- ou quadriplégie flasque accompagnée d'une hyperprotéinorachie. Les séquences T2 de l'IRM peuvent montrer un aspect de myélite ischémique, mais l'examen est parfois normal. L'association à la présence d'anticorps anti-phospholipides est inconstante et certains cas ont été améliorés par la corticothérapie à forte dose.

### **Manifestations psychiatriques**

On distingue de façon schématique les manifestations névrotiques ou dépressives, souvent réactionnelles à la maladie, sans lésion organique décelable, et

les manifestations psychiatriques aiguës ou chroniques liées à une atteinte cérébrale organique.

– Les états psychotiques sont devenus rares (5 % des patients), volontiers précoces et parfois révélateurs. Ils réalisent des tableaux cliniques variés (délire, hallucinations, état schizophrénique) et peuvent poser de difficiles problèmes de diagnostic différentiel avec la rare psychose induite par les stéroïdes. Dans la majorité des cas, ces états psychotiques régressent sous corticothérapie.

– Les démences (« syndrome cérébral organique » des Anglo-Américains) se traduisent par une altération progressive des fonctions supérieures, débutant souvent par des troubles mnésiques. Certaines sont la conséquence d'infarctus multiples dans le cadre d'un syndrome des anti-phospholipides, d'autres se traduisent par une encéphalopathie d'installation très progressive et insidieuse, sans anomalie décelable à l'IRM.

### **Manifestations nerveuses périphériques**

Leur incidence a été estimée à 7 % des patients. Il s'agit le plus souvent d'une mononévrite multiple, volontiers purement sensitive et très corticosensible. L'atteinte des nerfs crâniens est également possible (ophtalmoplégie, névralgie trigémينية, paralysie faciale), souvent transitoire et répondant aux corticoïdes. La névrite optique rétrobulbaire, parfois associée à une myélite (syndrome de Devic), est exceptionnelle et pose de difficiles problèmes de diagnostic différentiel avec la sclérose en plaques.

### **Manifestations ophtalmologiques**

Elles se limitent le plus souvent à une rétinite dysorique. D'autres complications sont plus rares : occlusion de l'artère centrale de la rétine, microthromboses des vaisseaux rétiens, neuropathie optique ou atteinte rétrochiasmatique.

### **Manifestations hématologiques**

Des adénopathies hyper-immunes superficielles ou profondes, de volume modéré, accompagnées d'une splénomégalie, peuvent apparaître au moment des poussées.

### **Manifestations abdominales**

Les complications abdominales graves de la maladie lupique sont relativement rares, concernant moins de 10 % des patients. Elles posent très souvent de difficiles problèmes diagnostiques, la question essentielle étant de savoir reconnaître dans les meilleurs délais l'indication chirurgicale.

*La vascularite mésentérique et intestinale*, grave, survient le plus souvent au cours d'un lupus sévère, évolutif, et d'autres localisations de vascularite (cutanée, cérébrale).

*La pancréatite* est également rare, parfois inaugurale, de pronostic grave, et survient en règle au cours d'un lupus multisystémique en poussée. Elle doit être distinguée des causes iatrogéniques liées par exemple aux corticoïdes, à l'azathioprine ou aux thiazidiques.

*D'autres manifestations abdominales* moins aiguës peuvent s'observer : ascite exsudative dans le cadre de la polysérite de la maladie, très corticosensible ; rares observations de colites ulcéreuses ; rares cas d'entéropathie exsudative.

Des perturbations biologiques hépatiques sont parfois observées ; en dehors des cas de stéatose hépatique liée à la corticothérapie, leur mécanisme est obscur. Il n'y a pas d'atteinte hépatique spécifique.

## SIGNES BIOLOGIQUES

### ► **Anomalies de l'hémogramme**

- Leucopénie, fréquente (plus de 50 % des cas), par lymphopénie ou granulopénie.
- Anémie, également fréquente et de mécanismes variables : inflammatoire, hémolytique auto-immune, ou plus rarement par microangiopathie thrombotique, ou d'origine centrale par érythroblastopénie.
- Trombopénie modérée ou purpura thrombopénique auto-immun.

### ► **Syndrome inflammatoire**

Une élévation de la vitesse de sédimentation et du fibrinogène est habituelle au moment des poussées. Fait remarquable, la C-réactive protéine n'est que peu modifiée et son élévation est un indice d'une pathologie intercurrente souvent infectieuse. Une hypergammaglobulinémie liée à une augmentation des IgG est présente dans trois quarts des cas environ.

### ► **Anticorps antinucléaires**

#### ► **Recherche d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence**

La recherche d'auto-anticorps antinucléaires par immunofluorescence, sur lignée HEP2, est la méthode quantitative utilisée en routine. La morphologie de la fluorescence observée est une première approche de la spécificité des anticorps antinucléaires : une fluorescence homogène traduit la présence d'anticorps anti-DNA ou antihistone, les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles s'expriment par une fluorescence mouchetée. La fréquence des anticorps antinucléaires dépistés par cette méthode au cours de la maladie lupique est de l'ordre de 95 % des cas.

#### ► **Anticorps anti-ADN natif ou bicaténaires**

Deux méthodes sont essentiellement utilisées actuellement pour leur recherche, complémentaires car détectant des anticorps d'affinités différentes :

- le dosage radio-immunologique ou test de Farr, ou le dosage ELISA ;
- l'immuno-fluorescence sur *Crithidia luciliae*.

Ces anticorps sont très spécifiques de la maladie lupique mais inconstants, retrouvés dans 60 à 80 % des cas environ.

#### ► **Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles**

Ils sont détectés par technique Ouchterlony ou par Immunoblot :

- Les anti-Sm : ils sont très spécifiques de la maladie lupique mais très inconstants (30 % des cas environ).
- Les anti-U 1 RNP : non spécifiques, ils sont détectés dans 40 % des cas. Isolés, ils seraient fréquents au cours des formes bénignes avec phénomène de Raynaud.
- Les anti-Ro ou anti-SSA : présents dans 30 % des lupus, ils ne sont pas toujours dépistés par l'immuno-fluorescence sur substrat habituel et rendent compte d'un certain nombre de lupus séronégatifs. Leur importance pratique vient du fait que la quasi totalité des lupus néonataux congénitaux, associant

thrombopénie, éruption cutanée, et dans les cas les plus graves un bloc auriculo-ventriculaire congénital, est issue de mères porteuses d'anti-Ro/SSA.

- Les anti-La ou SSB, souvent associés aux précédents, ont une bonne valeur prédictive en faveur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren associé.
- Les autres anti-ENA (anti PCNA, anti-KU, etc.) ne sont pas courants.

### ► **Anticorps anti-histones**

Observés avec une grande fréquence au cours des LEAD induits (95 % des cas), où ils sont en règle isolés, ils n'ont toutefois pas de valeur spécifique.

### ► **Autres auto-anticorps**

Un facteur rhumatoïde est décelé dans 30 % des cas environ.

Les auto-anticorps spécifiques d'organes sont fréquents (anti-thyroïde, anti-estomac, anti-membrane basale cutanée, etc.) mais leur recherche n'a pas d'intérêt pratique.

Des auto-anticorps anti-lymphocytes, anti-neurones, anti-cellules endothéliales ont été décrits.

La réaction de Coombs est positive dans près de 50 % des cas sans qu'il y ait obligatoirement des signes d'anémie hémolytique.

### ► **Anticorps antiphospholipides**

Il existe actuellement trois méthodes de détection des anticorps antiphospholipides :

- les réactions syphilitiques utilisant des antigènes cardiolipidiques (réaction de Bordet-Wassermann et VDRL) : il s'agit de la fausse sérologie syphilitique positive, le TPHA restant négatif.
- la recherche d'un anticoagulant circulant de type anti-prothrombinase, détecté par un allongement du temps de céphaline activée (TCA), non corrigé par l'adjonction d'un plasma témoin.
- les méthodes immunologiques en phase solide (radio-immunologiques, technique ELISA...).

### ► **Hypocomplémentémie**

Des signes d'activation du complément sérique par la voie classique et plus occasionnellement par la voie alterne existent dans 40 à 60 % des LEAD. Ils sont particulièrement fréquents au cours des néphropathies glomérulaires. L'abaissement porte sur le CH50 et les fractions Clq, C4 et C3, plus rarement sur le facteur B et la properdine.

L'intérêt du dosage du complément est triple :

- *diagnostique*, son abaissement associé à la présence d'anticorps anti-nucléaires et particulièrement d'anti-ADN étant très évocateur de la maladie lupique ;
- *prédictif d'atteintes viscérales graves*, notamment de néphropathie ou de vascularite ;
- *de surveillance de la maladie* : il se normalise fréquemment sous traitement, et la réapparition de signes de consommation du complément doit faire craindre une rechute de la maladie.

### ► **Cryoglobulinémie**

Elle est souvent de type III.

## ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS

### Évolution

La maladie est d'un polymorphisme évolutif extrême.

Certaines formes restent bénignes, se limitant à une atteinte cutanée et à une polyarthrite souvent bien stabilisée par le traitement.

À l'opposé, il existe des formes aiguës avec atteintes pluriviscérales graves, altération sévère de l'état général, que la thérapeutique n'arrive pas toujours à maîtriser.

Le plus souvent, la maladie évolue par poussées et rémissions successives, capricieuses, imprévisibles. Ces poussées sont marquées par l'aggravation ou l'apparition d'une ou de plusieurs manifestations viscérales régressant avec ou sans séquelle sous traitement.

La survie à 10 ans est actuellement de l'ordre de 80 à 90 % des patients. Certains facteurs sont de mauvais pronostic : la survenue de la maladie dans l'enfance ou dans l'adolescence, une néphropathie grave, des manifestations neurologiques centrales. Les causes de décès les plus fréquentes sont actuellement les infections opportunistes, les accidents neurologiques, l'insuffisance coronarienne, et les complications liées à l'insuffisance rénale chronique.

### Complications

#### Complications infectieuses

Elles sont liées aux thérapeutiques immunosuppressives et à la dépression de l'immunité induite par la maladie : viroses graves (infections à cytomégalovirus, zona), mycoses systémiques, infections à *Pneumocystis carinii*, greffe oslérienne et septicémies diverses sont les infections les plus habituellement rencontrées.

#### Complications gynéco-obstétricales

##### *Retentissement de la grossesse sur la maladie*

Le risque de poussée évolutive au cours de la grossesse survenant en général au cours du troisième trimestre et du post-partum est une donnée classique, qui a été remise en question récemment par certains auteurs. Toutefois l'aggravation d'une glomérulopathie est particulièrement à craindre. Une grossesse ne pourra être envisagée qu'à distance de toute poussée évolutive et certains augmentent préventivement ou réintroduisent la corticothérapie au cours du troisième trimestre et durant les deux à trois mois qui suivent l'accouchement.

##### *Retentissement du lupus sur la grossesse*

Les avortements récidivants sont le fait des lupus avec antiphospholipides. On note aussi des cas de prématurité, d'hypotrophie foetale. Des blocs auriculo-ventriculaires congénitaux sont à craindre chez les enfants nés de mères présentant un anticorps antinucléaire de type anti-Ro (risque de l'ordre de 1 à 2 %).

#### Néoplasies

Pour certains auteurs, l'incidence des néoplasies et notamment de lymphome au cours du LEAD serait supérieure à celle de la population générale.



**Amylose**

Elle est exceptionnelle.

**Athéromatose**

Elle devient une des causes importantes de mortalité tardive de la maladie.

## FORMES ÉTIOLOGIQUES

### ► **Lupus induits**

De nombreux médicaments sont susceptibles d'induire une maladie lupique, en principe réversible à l'arrêt de leur administration. Les alphabloquants sont actuellement la première cause de LEAD induit.

| Principaux médicaments inducteurs |                   |
|-----------------------------------|-------------------|
| Anti-arythmiques                  | procainamide      |
| Anti-hypertenseurs                | hydralazine       |
|                                   | Alpha-méthyl-dopa |
| Anti-convulsivants                | hydantoïnes*      |
|                                   | triméthadione     |
|                                   | éthosuximide      |
| Antibiotiques                     | isoniazide        |
|                                   | Pénicilline       |
|                                   | Streptomycine     |
| Anti-thyroïdiens de synthèse      | propylthiouracile |
| Chlorpromazine                    |                   |
| Bétabloquants                     |                   |
| D-pénicillamine                   |                   |

Les sujets acétylateurs lents sont les plus exposés. Les lupus induits sont en principe plus bénins, sans atteinte rénale ni neurologique. Ils sont caractérisés par des anticorps antinucléaires de spécificité anti-ADN dénaturé et anti-histones, les anti-ADN natifs étant exceptionnels.

### ► **Lupus et déficits immunitaires congénitaux**

Une incidence élevée des connectivites, en particulier du lupus érythémateux disséminé, a été observée au cours de certains déficits de l'immunité humorale.

- Déficit global ou sélectif en immunoglobulines : hypogammaglobulinémie congénitale, déficit en IgA dont la fréquence est particulièrement élevée (1 pour 1 000).
- Déficit en complément : déficit en inhibiteurs de la C1 estérase (quelques observations d'association d'œdème angio-neurotique héréditaire et de LEAD ont été rapportées).
- Déficits en différents composants du complément : ils se manifestent par l'association d'infections répétitives à pyogènes et de maladies auto-immunes. Ils sont rares, en dehors du déficit en C2 (1 sur 5 000) qui s'associe à une connectivite dans 2/3 des cas.

## ASSOCIATIONS MORBIDES

- Syndrome de Gougerot-Sjögren : sa fréquence est diversement appréciée en fonction des critères retenus.
- Association LEAD-myasthénie et parfois thymome.

## DIAGNOSTIC POSITIF

Les critères diagnostiques proposés par l'association des rhumatologues américains (ACR) sont universellement utilisés pour le diagnostic positif de la maladie. La survenue concomitante ou successive de 4 critères suffit à affirmer le diagnostic avec une excellente spécificité et sensibilité.

### *Critères de l'ACR*

1. Éruption malaire en ailes de papillon
2. Éruption du lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5. Polyarthrite non érosive
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie supérieure à 0,5 g/24 h ou cylindres urinaires
8. Atteinte neurologique : convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique :
  - anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose
  - ou leucopénie  $< 4\,000/\text{mm}^3$
  - ou lymphopénie  $< 1\,500/\text{mm}^3$
  - ou thrombopénie  $< 100\,000/\text{mm}^3$
10. Désordre immunologique
  - présence de cellules LE
  - ou d'anticorps anti-ADN natif
  - ou d'anti Sm
  - ou d'une fausse sérologie syphilitique
11. Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

### ► **Lupus discoïde chronique**

Il est caractérisé par une éruption cutanée isolée, sans manifestation viscérale, associée dans 50 % des cas à la présence d'anticorps antinucléaires.

Toutefois, il n'existe jamais d'anticorps anti-ADN natif. À long terme, l'évolution de ce lupus discoïde peut se faire vers le lupus systémique.

### ► **Hépatites chroniques actives médicamenteuses ou auto-immunes**

Certaines formes d'hépatite chronique active s'accompagnent de manifestations extrahépatiques diverses, articulaires, cutanées, et d'auto-anticorps antinucléaires à taux élevé. Des anticorps anti-ADN natifs ont parfois été observés dans certaines hépatites médicamenteuses.

### ► **Vascularite urticarienne hypocomplémentémique de Mac Duffie**

Elle associe une éruption cutanée urticarienne, des arthrites non destructrices, et parfois une glomérulopathie. Elle est caractérisée par une hypocomplémentémie avec effondrement du C1q. La recherche d'anticorps anti-nucléaires est en règle négative.

## ► Syndrome de Sharp

Son évolution peut se faire vers un authentique LEAD.

# TRAITEMENT

## ► Méthodes

### ► Règles hygiéno-diététiques

L'exposition au soleil, susceptible de provoquer une éruption cutanée et une poussée systémique, sera évitée.

Le repos est de règle au moment des poussées.

La contraception, indiquée formellement en période de poussée évolutive, exclura les dispositifs intra-utérins et les contraceptifs oraux, en dehors des progestatifs purs.

### ► Traitements locaux

Photoprotecteurs et pommade cortisonique sont indiqués en cas d'éruption lupique.

### ► Traitement par voie générale

– Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens : ils seront utilisés essentiellement dans les formes articulaires, et contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère.

– Anti-paludéens de synthèse : chloroquine et surtout hydroxychloroquine sont utilisées aux doses de 400 à 600 mg par 24 heures et sont en général bien tolérées, sous réserve d'une surveillance ophtalmologique annuelle par électro-rétinogramme en raison de leur toxicité rétinienne.

– Corticothérapie : elle a considérablement amélioré le pronostic de la maladie lupique, au prix d'effets secondaires qu'il faudra s'efforcer de prévenir par les thérapeutiques adjuvantes et la recherche de la dose minima efficace. Elle peut être administrée :

- *per os* : le fractionnement des doses, plus freinateur de l'axe hypophyso-surrénalien, est souvent nécessaire en période d'attaque.
- par bolus ou assauts cortisoniques, sous la forme d'une perfusion, en une à deux heures, de 15 mg par kilo de poids de méthylprednisolone, trois jours de suite : cette modalité d'administration est réservée au traitement d'attaque des formes graves de la maladie.

– Immuno-suppresseurs : les alkylants sont prescrits sous forme de cyclophosphamide à la dose de 1 à 4 mg/kg par jour ou embols mensuels puis trimestriels de 0,5 à 1 g par m<sup>2</sup> de surface corporelle ; les antimétabolites (azathioprine, 2 à 4 mg/kg par jour) sont les plus utilisés mais leurs effets secondaires à court et à long terme justifient d'une indication bien posée ; le méthotrexate peut être indiqué dans les formes articulaires sévères ; de nouveaux immunosuppresseurs sont à l'étude (mycophénolate, mofétil,...)

– Autres méthodes thérapeutiques : les plasmaphéreses semblent bénéfiques dans les formes graves répondant mal au traitement cortisonique, mais leur efficacité est transitoire ; immuno-stimulants, hormonothérapie par androgènes, et irradiation lymphoïde totale n'ont fait l'objet que de quelques études et sont encore en cours d'évaluation.

## ► Indications

Elles ne peuvent être que schématisées.

### ► Formes bénignes

Représentées essentiellement par les formes cutané-articulaires, elles sont l'indication des antipaludéens de synthèse associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ; une petite corticothérapie à dose dégressive est parfois nécessaire.

### ► Formes graves

Elles sont des indications classiques de la corticothérapie. Les embols de cyclophosphamide en première ou deuxième intention ont amélioré le pronostic de ces formes sévères.

– *Anémie hémolytique et purpura thrombopénique auto-immun.* Ils seront traités par la prednisone à la dose de 1 à 1,5 mg/kg par jour, pendant 6 semaines, suivie d'une décroissance progressive. En cas d'échec, le recours à la splénectomie peut être indiqué en sachant qu'elle semble moins efficace que dans les formes idiopathiques. Les immunoglobulines polyvalentes sont utilisées en cas d'urgence (menace hémorragique).

– *Néphropathies prolifératives actives.* Elles sont une indication d'une corticothérapie à fortes doses (1 à 1,5 mg/kg) pendant 6 semaines à 2 mois ; les assauts cortisoniques sont de plus en plus utilisés en période d'attaque. Les immunosuppresseurs seront discutés en cas de résistance apparente à la corticothérapie. Azathioprine ou embols de cyclophosphamide mensuels durant 6 mois puis trimestriels durant 1 à 2 ans. Leur utilisation permettrait de retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

Le traitement sera ensuite progressivement diminué sur plusieurs mois et adapté en fonction de l'évolution de la néphropathie, jugée sur des critères biologiques et parfois anatomo-pathologiques par biopsies itératives. Après rémission, il est prudent de maintenir une corticothérapie prolongée d'entretien, de l'ordre de 10 mg par 24 heures.

– *Manifestations neurologiques centrales.* Elles sont également des indications de corticothérapie à fortes doses (1 à 1,5 mg/kg par jour).

– *Pleuro-péricardites.* Elles répondent souvent rapidement à des doses plus modérées de prednisone : 0,5 mg/kg par jour.

– *Cas particuliers.* En cas de grossesse, certains auteurs préconisent une corticothérapie de l'ordre de 20 à 30 mg/jour de principe au troisième trimestre et maintenue pendant deux mois après l'accouchement. Cette attitude n'est cependant pas systématique.

# Syndrome des anti-phospholipides

PIERRE-YVES HATRON

- MANIFESTATIONS CLINIQUES
- DIAGNOSTIC
- TRAITEMENTS

Le syndrome des anti-phospholipides est une affection thrombophilique récemment reconnue et toujours d'actualité en raison des multiples questions qui se posent encore, qu'elles soient d'ordre épidémiologique, diagnostique, physiopathologique ou thérapeutique. Ce nouveau syndrome a, historiquement, été individualisé au sein même du lupus érythémateux disséminé : la fausse sérologie syphilitique positive qu'on retrouve chez 10 à 20 % des lupiques traduit en effet la présence d'anticorps anti-cardiolipides. C'est ensuite dans les années 70 que l'on détecta chez certains patients atteints de lupus systémique un allongement du temps de céphaline activée, que ne peut corriger l'adjonction de plasma normal, et qui apparaît donc la conséquence d'un facteur inhibiteur. Ce facteur anticoagulant circulant ou « anticoagulant lupique » correspond en fait à un groupe d'auto-anticorps liant et inhibant in vitro des complexes phospholipidiques pro-coagulants, singulièrement la partie phospholipidique de la prothrombinase. Il est apparu très vite que cet « anti-coagulant circulant » n'entraînait pas de syndrome hémorragique – sauf en cas de déficit associé – mais au contraire s'accompagnait de deux ordres de manifestations : avortements spontanés récidivants et thromboses. Ce fut ensuite dans les années 80 que fut mis au point le dosage radio-immunologique puis Elisa des anticorps anti-cardiolipides. Cette dernière méthode apparaissait beaucoup plus sensible que la vieille fausse réaction syphilitique positive. Comme pour l'anticoagulant lupique, la présence de ces anticorps anti-cardiolipides s'associait à un risque d'avortement récidivant ou de thrombose. En fait, anticoagulant lupique et anticardiolipides appartiennent à la même famille d'auto-anticorps, de spécificité anti-phospholipidique. C'est ainsi que fut individualisé à la fin des années 80 le syndrome des anti-phospholipides caractérisé donc par l'association de pertes fœtales récidivantes, et/ou de thromboses veineuses ou artérielles, souvent d'une thrombopénie, et sur le plan biologique à la présence d'un anti-coagulant circulant et/ou d'anticorps anti-cardiolipides (Elisa ou fausse réaction syphilitique positive). À peine 2 années plus tard, on reconnaissait l'existence de ce syndrome chez des patients indemnes de toute maladie lupique sous le nom de syndrome primaire des anti-phospholipides, par opposition au syndrome secondaire lorsqu'il y est associé. Tout récemment, en 1990, plusieurs équipes ont remarqué que la présence d'un co-facteur plasmatique protéique, la  $\beta$ -2 glycoprotéine 1 (ou apolipoprotéine H) augmentait la liaison des anticorps anti-cardiolipides sur leur cible et qu'en fait la majorité des anticorps anti-cardiolipines liait un complexe phospholipide- $\beta$ 2 glycoprotéine 1. C'est en tout cas le fait des anti-cardiolipides retrouvés dans le syndrome des anti-phospholipides, alors que les anticardiolipides asymptomatiques, observés souvent de façon transitoire au cours de divers processus infectieux, le plus souvent ne lient pas ce co-facteur protéique. Des publications récentes font état de syndrome des anti-phospholipides



associé à la présence isolée d'anticorps anti- $\beta$ -2-glycoprotéine 1 sans anticorps anti-cardiolipides détectables. Certains auteurs proposent dès lors de renommer le syndrome : « le syndrome des anti-phospholipides – co-facteur ».

La preuve de la responsabilité directe des anti-phospholipides dans la genèse des thromboses n'a pas été apportée de façon formelle et l'on sait que ces anticorps peuvent être retrouvés avec une fréquence non négligeable chez des sujets normaux, en particulier chez la personne âgée. Cependant un certain nombre d'arguments épidémiologiques comme l'augmentation du risque de thrombose ou d'avortement chez des patients préalablement asymptomatiques, porteurs d'anticorps anti-phospholipides et expérimentaux (reproduction de syndrome des anti-phospholipides chez la souris après immunisation avec anticorps anti-phospholipides) plaident pour ce rôle pathogène. Toutefois la physiopathologie du syndrome est encore imprécise, et les anti-phospholipides pourraient agir à différents niveaux de la coagulation : inhibition de la production de prostacycline, interaction avec les inhibiteurs de la coagulation (protéine C, protéine S), anomalie de la fibrinolyse, lésion de la cellule endothéliale... La fréquence du syndrome des anti-phospholipides est estimée entre 1/4 et 1/3 des patients atteints de lupus systémique. Par contre, la prévalence du syndrome primaire dans la population générale est encore inconnue, mais le SAPL apparaît actuellement comme la cause la plus fréquente des thrombophilies acquises.

Des anticorps antiphospholipides ont été découverts dans 5 à 20 % des thromboses veineuses profondes, 20 à 45 % des accidents vasculaires cérébraux du sujet de moins de 50 ans, 40 % des pertes fœtales du 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres, 21 % des éclampsies.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La majorité des manifestations du syndrome des anti-phospholipides sont la conséquence de thromboses vasculaires qui peuvent toucher les veines, les artères, mais également la micro-circulation. Les thromboses veineuses sont plus fréquentes que les thromboses artérielles (respectivement 60 à 70 % des patients et 35 à 45 %). Seuls 10 % environ des patients présentent des thromboses touchant à la fois le réseau veineux et le réseau artériel. La principale caractéristique de ces thromboses est leur risque élevé de récurrence puisque, sans traitement préventif, un patient sur deux présentera une nouvelle thrombose dans les deux ans. Neuf fois sur dix, cette récurrence sera veineuse si l'accident initial était veineux, ou artérielle si le premier épisode était de siège artériel.

– *Thromboses veineuses* : elles touchent le plus souvent les membres inférieurs, et comme toutes thromboses, sont susceptibles de se compliquer d'embolie pulmonaire. Elles peuvent également survenir dans différents autres territoires : veines des membres supérieurs, veines caves, veines rénales, veines mésentériques, spléniques, sus-hépatiques, rétinienues, sinus cérébraux, veines superficielles...

– *Manifestations neurologiques centrales* : elles sont pour l'essentiel d'origine ischémique, et les artères cérébrales sont le site de prédilection des thromboses artérielles. Toutefois il est parfois difficile en présence d'un infarctus cérébral de faire le diagnostic différentiel entre thrombose artérielle in situ ou migration embolique d'origine cardiaque, secondaire par exemple à une endocardite de Libman Sacks ou à une thrombose intracardiaque. Il n'est pas exclu enfin que d'autres manifestations cérébrales, comme en particulier les syndromes extra-pyramidaux, puissent être la conséquence d'un autre mécanisme physiopathologique.

- *Accidents vasculaires cérébraux* : il peut s'agir d'accidents ischémiques transitoires ou d'infarctus constitués (figure 11.2.6). Ces infarctus surviennent dans n'importe quel territoire et sont volontiers superficiels, sous-corticaux ou



► Fig. II.2.6 ►



corticaux. Près d'une fois sur deux, ils sont d'emblée multiples et récidivants. L'association accidents vasculaires cérébraux récidivants et livédo constitue le syndrome de Sneddon, qui, plus d'une fois sur deux, est associé à la présence d'anti-phospholipides. La répétition de ces petits infarctus peut conduire à la constitution d'un état de démence progressive, l'IRM cérébrale montrant un aspect d'infarctus multiples avec atrophie corticale. Quelques cas d'encéphalopathie progressive sans infarctus décelable ont cependant été rapportés, l'IRM cérébrale étant normale ou ne montrant qu'un aspect d'hyper-signaux de la substance blanche en T2.

- **Migraines** : plusieurs auteurs ont signalé la fréquence de céphalées migraineuses précédant un accident vasculaire cérébral chez les patients porteurs d'anticorps anti-phospholipides. Toutefois, dans une population de migraineux typiques la fréquence des anti-phospholipides ne diffère pas de celle des témoins.

- **Comitativité** : l'épilepsie semble plus fréquente au cours du lupus avec anticorps anti-phospholipides, mais semble dans la majorité des cas en rapport avec des séquelles d'infarctus cérébraux.

- **La chorée** a été décrite au cours du syndrome des anti-phospholipides, qu'il soit primaire ou secondaire, associé à un lupus systémique. Sa physiopathologie est imprécise car dans la plupart des cas l'IRM cérébrale ne montre pas d'altération des noyaux gris centraux, et de plus elle répond souvent à la corticothérapie.

- **Myélite transverse** : il s'agit d'une complication exceptionnelle du lupus systémique qui s'associe parfois à une névrite optique. Son origine ischémique n'est démontrée que dans certaines observations, et son association aux anticorps anti-phospholipides est inconstante. La corticothérapie est parfois efficace. Quelques cas ont également été décrits au cours du syndrome primaire des anti-phospholipides.

– *Manifestations cardiaques* :

- **Thrombose des artères coronaires** : responsable de crise d'angor ou d'infarctus du myocarde survenant sur des artères indemnes d'athérome, cette localisation est moins fréquente que la thrombose cérébrale.

- **Valvulopathie** : l'association anti-phospholipides et lésions valvulaires (végétation ou insuffisance mitrale) est bien établie, qu'il s'agisse du SAPL associé au lupus (endocardite de Liebman Sacks) ou du syndrome primaire. Ces lésions valvulaires peuvent être source d'embolie cérébrale.

- Thrombose intracardiaque : plusieurs observations de thrombose intra-cavitaire responsable d'embolie périphérique ont été publiées.

– *Autres manifestations artérielles* : tous les territoires artériels peuvent être le siège de thromboses : membres supérieurs et inférieurs avec gangrène distale, artères digestives (infarctus mésentérique, infarctus splénique), artères rénales, aorte ou ses branches proximales...

– *Manifestations cutanées* : le livedo reticularis, suspendu, à mailles ouvertes, siégeant de préférence aux membres, s'observe dans environ 20 % des cas, peut-être plus fréquemment en cas de manifestations neurologiques centrales (figure II.2.7, cahier couleur). Cette manifestation, bien qu'inconstante, permet d'évoquer le diagnostic de syndrome des anti-phospholipides en présence d'un état thrombophilique. La biopsie d'un élément révèle le plus souvent des lésions d'endartérite oblitérante.

D'autres manifestations cutanées plus rares ont été rapportées : ulcère de jambe dont l'aspect évoque souvent un *pyoderma gangrenosum*, signes d'ischémie digitale avec présence d'hémorragies sous-unguéales...

– *Manifestations pulmonaires* : à côté de l'embolie pulmonaire, le syndrome des anti-phospholipides peut être associé à une hypertension artérielle pulmonaire non embolique, probablement conséquence de thrombose in situ. De rares cas d'hémorragies alvéolaires ou de thrombose des artères pulmonaires ont été publiés.

– *Manifestations rénales* : leur fréquence est probablement sous-estimée. Les vaisseaux rénaux de tout calibre peuvent être le siège de thromboses : thrombose des capillaires et artéioles glomérulaires, qu'il y ait ou non une néphropathie lupique associée, responsable d'insuffisance rénale et d'hypertension artérielle parfois sévère, thrombose des artères de plus gros calibre, responsable d'hypertension artérielle réno-vasculaire et d'infarctus ou de nécrose corticale.

– *Manifestations hématologiques* : une thrombopénie de gravité variable est fréquente au cours du syndrome des anti-phospholipides, qu'il soit primaire ou secondaire. Elle est vraisemblablement d'origine auto-immune. La survenue d'une anémie hémolytique auto-immune a également rarement été signalée.

– *Manifestations oculaires* : différentes complications ophtalmologiques ont été rapportées au cours du syndrome des anti-phospholipides (occlusion de l'artère centrale de la rétine, neuropathie optique ischémique, thrombose des vaisseaux rétinien, thrombose de la veine centrale de la rétine...).

– *Manifestations obstétricales*. L'association entre anti-phospholipides et avortements récidivants est connue depuis plus de 20 ans. La mort fœtale survenant après douze semaines d'aménorrhée est plus spécifiquement associée aux anti-phospholipides que les pertes embryonnaires précoces mais des études récentes montrent que les anti-phospholipides peuvent également être responsables d'avortements précoces. Le risque de perte fœtale est d'autant plus grand que les taux d'anti-phospholipides sont élevés, et que surtout les patientes ont déjà présenté dans le passé des avortements : en cas d'antécédent de plus de deux avortements, les chances de mener à terme une grossesse sont très réduites.

Ces pertes fœtales et avortements ne résument pas la pathologie obstétricale liée aux anti-phospholipides : il peut s'agir également de pré-éclampsie, de retard de croissance intra-utérin et de prématurité, de détresse fœtale. Des complications maternelles peuvent survenir : thrombose veineuse ou artérielle, HELLP syndrome. Certains syndromes catastrophiques des anti-phospholipides ont également été décrits au décours de la grossesse. Enfin d'exceptionnelles thromboses fœtales par passage trans-placentaire des anti-phospholipides ont été décrites.

– *Autres manifestations* :

- L'insuffisance surrénalienne est une complication rare du SAPL, secondaire à une nécrose hémorragique des surrénales, résultant probablement d'une

thrombose des veines surrenaliennes. La survenue d'ostéonécrose semble plus fréquente au cours du lupus avec anti-phospholipides.

- Le syndrome catastrophique des anti-phospholipides est heureusement exceptionnel, il se caractérise par la survenue d'un tableau de défaillance multi-viscérale : insuffisance rénale oligo-anorique avec hypertension artérielle sévère, encéphalopathie, détresse respiratoire, manifestations hépatiques et digestives, nécrose cutanée, conséquences de thromboses multiples.

## DIAGNOSTIC

On distingue le syndrome primaire des anti-phospholipides du syndrome secondaire associé à un lupus. Les anticorps anti-phospholipides peuvent également être retrouvés au cours de nombreuses autres affections, auto-immunes, infectieuses, malignes, ou encore être induits par certains médicaments et singulièrement par les inducteurs de lupus (tableau II.2.I). Dans toutes ces dernières affections, les anticorps anti-phospholipides sont rarement symptomatiques, responsables de thrombose, sauf dans quelques observations de cancers au cours desquels l'hypothèse d'un syndrome des anti-phospholipides para-néoplasique a été évoquée. Des critères diagnostiques du syndrome primaire des anti-phospholipides ont été proposés récemment (tableau II.2.II). Il importe devant toute suspicion clinique de syndrome des anti-phospholipides de rechercher les différentes spécificités anti-phospholipidiques : anticoagulant circulant, anticardiolipides et, si possible, anti- $\beta$ 2-glycoprotéine, antiprothrombine, antiphosphatidyl éthanolamine...

**Tableau II.2.I**

Affections et prescriptions pouvant s'accompagner d'anticorps antiphospholipides.

|                                        |                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Maladies auto-immunes</b>           | LEAD, connectivite mixte<br>polyarthrite rhumatoïde<br>syndrome de Sjögren<br>sclérodermie systémique<br>polychondrite atrophique<br>purpura thrombopénique auto-immun<br>thyroïdite<br>myasthénie, SEP,<br>diabète de type I |
| – systémiques                          |                                                                                                                                                                                                                               |
| – d'organe                             |                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Cancers et hémopathies malignes</b> |                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Maladies infectieuses</b>           |                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Vascularites</b>                    | maladie de Horton<br>périartérite noueuse<br>maladie de Takayasu<br>purpura rhumatoïde                                                                                                                                        |
| <b>Autres affections</b>               | spondylarthropathie<br>maladies inflammatoires du tube digestif<br>sarcoïdose<br>syndrome de Guillain et Barré<br>insuffisance rénale terminale<br>cirrhose hépatique<br>athérosclérose accélérée                             |

suite ►

|                                                               |                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Médicaments inducteurs d'anticorps anti-phospholipides</b> | procaïnamide, hydralazine, bêta-bloquants, quinine, quinidine, phénothiazine, phénytoïne, interféron $\alpha$ , œstrogènes. |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tableau II.2.11** SAPL. Critères de Wilson et coll.**Clinique :**

1. Une ou plusieurs thromboses vasculaires confirmées (artère, veine, microcirculation), [exclure les thromboses veineuses superficielles et les vascularites]
2. Pathologie obstétricale :
  - 1 ou plusieurs morts fœtales à 10 semaines ou au-delà (fœtus normal)
  - 1 ou plusieurs prématurités avant la 34<sup>e</sup> semaine, par pré-éclampsie ou insuffisance placentaire
  - 3 avortements ou davantage avant la 10<sup>e</sup> semaine (causes anatomiques, hormonales, chromosomiques exclues)

**Biologie :**

1. Anticardiolipides IgG et/ou IgM  
Titres modérés ou élevés  
Elisa standardisé pour ACL R bêta 2-GP1-dépendant
2. Anticoagulant lupique (standardisé)  
Confirmés à 6 semaines d'intervalle  
SAPL : 1 critère clinique et 1 critère biologique

## TRAITEMENTS

– Traitement des manifestations thrombotiques : en période aiguë, le traitement n'a pas de spécificité, et fait appel à l'héparine ou aux héparines de bas poids moléculaire. S'il existe un anti-prothrombinase, la surveillance du traitement héparinique ne pourra pas se faire sur le TCA mais sur l'héparinémie.

– Traitement de relais : le risque élevé de récurrences thrombotiques au cours du syndrome des anti-phospholipides est maintenant bien établi, et il y a un consensus pour un traitement anti-vitamine K de relais, au long cours, avec un INR idéal entre 2 et 3.

– Traitement des manifestations obstétricales. Lorsque le syndrome des anti-phospholipides obstétrical est avéré – patiente présentant un passé de plusieurs avortements spontanés récidivants ou d'une perte fœtale tardive, ou encore d'une pré-éclampsie –, le traitement fait appel à l'héparine par voie sous-cutanée associée à l'aspirine dès le début de la grossesse. L'aspirine est stoppée quelques semaines avant l'accouchement, l'héparine est maintenue jusqu'à 6 semaines après pour éviter tout risque de thrombose. Un tel schéma thérapeutique permet d'obtenir un enfant vivant sept à huit fois sur dix. Les protocoles thérapeutiques utilisant la corticothérapie sont maintenant abandonnés en raison de leurs effets secondaires importants. Les immunoglobulines polyvalentes ont été utilisées avec succès en cas d'échec de l'héparine.

Prévention primaire : la question de l'indication d'une prophylaxie primaire chez les patients préalablement asymptomatiques et chez qui des anticorps anticardiolipides,  $\beta 2$  GP1 dépendant ou un anticoagulant lupique ont été découverts, reste actuellement sans réponse. Beaucoup d'équipes proposent dans ces circonstances un traitement par aspirine à dose anti-agrégante.

# Sclérodermies

PIERRE-YVES HATRON

- ÉPIDÉMIOLOGIE
- PHYSIOPATHOLOGIE
- CLASSIFICATION DES SCLÉRODERMIES
- MANIFESTATIONS CLINIQUES DES SCLÉRODERMIES SYSTÉMIQUES
- DIAGNOSTIC
- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
- FORMES CLINIQUES ET ASSOCIATIONS

Les sclérodermies regroupent un ensemble de manifestations ayant en commun une induration scléreuse des téguments. Il faut d'emblée distinguer les sclérodermies circonscrites qui, pour la plupart d'entre elles, restent purement cutanées des sclérodermies systémiques qui s'accompagnent souvent de manifestations viscérales pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La sclérodermie est une affection relativement rare dont l'incidence exacte a été estimée aux États-Unis entre 2,7 et 16 nouveaux cas par an et par million d'habitants. Certaines études ont cependant avancé une prévalence allant jusqu'à un cas pour 4 000 habitants adultes. La fréquence de la sclérodermie a sensiblement augmenté au cours de ces dernières décennies, sans doute du fait d'une meilleure reconnaissance des formes frustes.

La sclérodermie est plus fréquente chez la femme avec un sex ratio de 3/1. Elle débute volontiers dans la quatrième décennie. Toutes les races peuvent être atteintes.

## PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie se caractérise par deux types de lésions élémentaires : d'une part une accumulation de collagène responsable de la fibrose cutanée et viscérale, d'autre part des lésions vasculaires touchant la micro-circulation : la microangiopathie sclérodermique avec des dystrophies capillaires bien visibles en capillaroscopie. Les artères de plus gros calibre peuvent cependant être touchées, notamment les artères périphériques des membres. Cette atteinte vasculaire est responsable du phénomène de Raynaud, de troubles trophiques des extrémités, mais également de certaines complications viscérales comme la néphropathie et la cardiopathie. Ces lésions vasculaires, comme la stimulation des fibroblastes responsable de l'accumulation de collagène, sont secondaires à une hypersécrétion de diverses cytokines, elles-mêmes en rapport avec une activation des lymphocytes et des macrophages dont l'origine reste inconnue.

Plusieurs mécanismes entrent en jeu :

– La participation immunologique est évidente, comme en témoigne l'infiltration lymphocytaire T constituée de cellules T activées sécrétant différentes cytotoxi-



nes toxiques pour l'endothélium vasculaire. L'activation lymphocytaire B explique la fréquence des auto-anticorps associés, marqueurs de l'affection.

*L'atteinte vasculaire prédomine sur les capillaires et les artérioles, l'activation des cellules endothéliales est précoce et aboutit à la microangiopathie sclérosante. L'activation et la dégranulation mastocytaire souvent observées dans les tissus biopsiés participent vraisemblablement à l'activation de la cellule endothéliale.*

– L'activation des fibroblastes aboutit à l'accumulation de collagène, source de fibrose tissulaire. C'est essentiellement le TGF bêta synthétisé par les cellules monocytaires qui favorise la prolifération fibroblastique et la synthèse du collagène. Il stimule également la production de PDGF (*platelet derived growth factor*), qui est vaso-constricteur et chimiotactique pour les fibroblastes. Le TNF  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) semble aussi intervenir par son effet mitogène pour les fibroblastes et est cytotoxique pour la cellule endothéliale.

Certains facteurs d'environnement semblent jouer un rôle favorisant : le rôle de l'exposition à la silice a été démontré (syndrome d'Erasmus) et il est possible que certains toxiques industriels (solvants) puissent avoir également un rôle inducteur. Plus récemment le rôle du microchimérisme materno-fœtal, lié à la persistance de cellules fœtales immuno-compétentes dans le sang maternel, a été évoqué, par analogie à la maladie du greffon contre hôte qui reproduit une affection voisine de la sclérodémie.

## CLASSIFICATION DES SCLÉRODERMIES

### ■ **Sclérodermies circonscrites**

– Sclérodémie en plaques ou morphée : c'est la plus fréquente des sclérodermies cutanées pures. Elle touche l'enfant et l'adulte jeune. La plaque débute par une modification de la couleur du tégument, devenant rose lilas. Le centre de la plaque blanchit ensuite, tandis que persiste un érythème périphérique ou « lilac ring » témoignant de l'évolutivité de la lésion. Le centre de la lésion devient secondairement scléreux, pouvant faire place à une atrophie en soucoupe.

– Sclérodémie en gouttes : moins fréquente, elle est constituée de petites taches blanches nacréées, arrondies, prédominant dans la partie supérieure du tronc.

– Sclérodémie en bandes : il s'agit d'une sclérodémie linéaire siégeant le long des zones d'innervation radiculaire. Elle siège électivement aux membres, parfois au visage où elle réalise un aspect de sclérodémie en « coup de sabre ».

– Formes graves de sclérodémie circonscrite : la sclérodémie monomélisque ou sclérodémie extensive des membres engage le pronostic fonctionnel par l'importance de la sclérose touchant non seulement les téguments mais aussi les tissus musculaires sous-jacents. La sclérodémie en plaques multiples peut parfois être une forme de transition avec une sclérodémie systémique.

### ■ **Sclérodermies systémiques**

La classification de Barnett et Conventry les répartit en 3 types, en fonction de l'extension de l'atteinte cutanée initiale :

– dans le type 1 ou sclérodactylie, l'infiltration des téguments est strictement limitée aux doigts : cette forme qui représente près d'un tiers de l'ensemble des sclérodermies est de meilleur pronostic ;

– dans le type 2, l'induration des téguments reste à prédominance distale, touchant non seulement les mains mais s'étendant aux poignets et aux avant-bras,



et touchant également les pieds, les chevilles, le décolleté et le visage : cette forme représente plus de la moitié des sclérodermies ;

– dans le type 3, ou sclérodermie diffuse, l'atteinte cutanée débute au tronc, au thorax et à l'abdomen, et s'étend rapidement de façon centripète. Certaines formes s'accompagnent d'une réaction œdémateuse. Le pronostic de cette forme est plus péjoratif.

On individualise enfin le CREST syndrome (calcinose, Raynaud, atteinte œsophagienne, sclérodactylie, télangiectasies) auquel on attribue un meilleur pronostic.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES DES SCLÉRODERMIES SYSTÉMIQUES

### Phénomène de Raynaud

Le phénomène de Raynaud est quasi-constant au cours de la sclérodermie systémique, sauf dans le type III où il peut être absent, au moins au début de l'évolution. Ce phénomène de Raynaud précède parfois de plusieurs années les premiers signes de sclérodermie. Il faut rechercher à l'examen les premiers signes évocateurs de la maladie : très discrète infiltration cutanée, qui rend la peau plus difficilement plissable, cicatrice cupuliforme de la pulpe des doigts, dénommée par les anglo-saxons *pitting's car*, *pterygium inversus unguis* caractérisé par une couche cornée apparaissant entre l'ongle et la pulpe digitale (figure II.2.8, cahier couleur), dystrophies capillaires et hémorragies péri-unguéales visibles à l'œil nu, télangiectasies aux mains, à la face interne des lèvres, au visage, palpation d'une calcinose sous-cutanée des doigts. À ce stade, la capillaroscopie mettant en évidence la microangiopathie sclérodermique avec présence de méga-capillaires, très spécifique de l'affection, est l'examen clef.

### Signes cutanés

La sclérodactylie témoigne de l'entrée dans la maladie (figure II.2.9, cahier couleur) : il s'agit d'une infiltration scléreuse des doigts, qui prennent au départ un aspect boudiné et infiltré, pour ensuite limiter l'extension des doigts conduisant progressivement à leur rétraction en flexion. Des troubles trophiques vont ensuite apparaître, notamment aux extrémités des doigts avec la constitution d'une acrosclérose (figure II.2.10, cahier couleur). L'atteinte vasculaire peut être responsable de gangrènes digitales, notamment dans le CREST syndrome. L'atteinte du visage se caractérise par un amincissement des lèvres (figure II.2.11, cahier couleur), des plis radiaux péri-buccaux, un aspect effilé ou lifté du visage. Dans les formes diffuses, la sclérose cutanée peut être responsable d'impotence fonctionnelle des membres (figure II.2.12, cahier couleur).

### Manifestations digestives

L'atteinte œsophagienne est extrêmement fréquente, responsable d'une atonie des 2/3 inférieurs, et d'une diminution de la pression du sphincter du bas-œsophage favorisant le reflux. Elle peut être objectivée par le radio-cinéma, supplanté maintenant par la manométrie œsophagienne. D'autres atteintes digestives sont possibles : xérostomie fréquente et invalidante, atteinte motrice duodéno-jéjunale, atteinte du grêle avec malabsorption, syndrome occlusif ou pseudo-occlusif, atteinte colique avec disparition des haustrations et présence de nombreux diverticules. Elle peut se compliquer de colectasie.

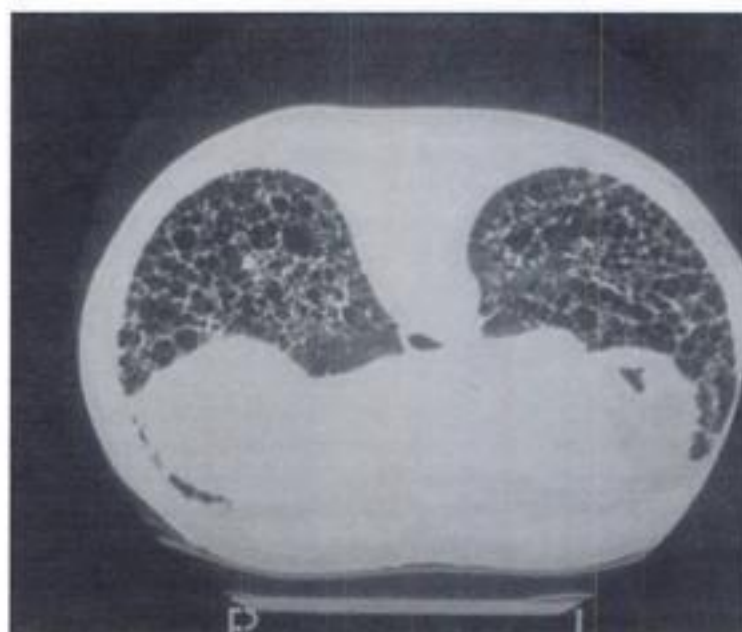
## ■ Manifestations rhumatologiques

Il peut s'agir de polyarthralgies mais également de polyarthrite, souvent non érosive. Une atteinte myositique s'observe dans les syndromes de chevauchement sclérodermie-polymyosite.

## ■ Atteintes respiratoires

C'est la première des manifestations viscérales graves susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. La pneumopathie interstitielle est la plus fréquente. Elle se traduit initialement par une dyspnée d'effort et la présence de râles sous-crépitants aux bases pulmonaires à l'auscultation. Aux épreuves fonctionnelles respiratoires, on constate un syndrome restrictif avec une diminution de la capacité du CO. Le scanner pulmonaire en coupes fines permet maintenant de repérer plus rapidement que la simple radiographie de thorax les premiers signes de pneumopathie interstitielle. Celle-ci débute aux bases pulmonaires, pour remonter de bas en haut, et part du cortex pour s'étendre vers le hile. Ce sont d'abord des micro-nodules disséminés, puis des images en verre dépoli et un aspect de poumon en rayon de miel, traduisant la fibrose (figure II.2.13). Elle est souvent d'évolution très lente, sauf chez quelques patients où la dégradation rapide de la fonction respiratoire justifie d'un traitement spécifique. Epreuves fonctionnelles respiratoires et scanner thoracique sont les paramètres essentiels de surveillance. Le lavage broncho-alvéolaire, qui retrouve une alvéolite, n'est pas pratiqué de façon systématique.

► Fig. II.2.13 ►



L'hypertension artérielle pulmonaire d'apparence primitive est l'autre manifestation pulmonaire grave de la sclérodermie et singulièrement du CREST syndrome. Une dyspnée d'effort sans atteinte parenchymateuse, une diminution isolée de la DLCO doivent alerter et faire réaliser une échocardiographie avec estimation des pressions dans l'artère pulmonaire.

## ■ **Atteinte rénale**

Il s'agit également d'une complication grave de la maladie. Elle survient plus volontiers dans les formes diffuses et pourrait être favorisée par la corticothérapie. Cette crise aiguë sclérodermique, liée à une atteinte des artéioles rénales, se manifeste par une insuffisance rénale rapidement progressive, une hypertension artérielle sévère ou maligne, la présence de schizocytes, une augmentation de l'activité rénine plasmatique. L'évolution se fait souvent vers l'insuffisance rénale terminale, sauf dans de rares cas où une stabilisation voire une régression peuvent être obtenues grâce aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

## ■ **Manifestations cardiaques**

L'atteinte cardiaque est rarement symptomatique mais les trois tuniques peuvent être touchées. La myocardiopathie est la conséquence d'une microangiopathie ischémique, et peut s'accompagner de troubles de conduction, d'une excitabilité myocardique ou d'une défaillance cardiaque.

## ■ **Autres manifestations**

L'atteinte du système nerveux périphérique est rare : névralgie du trijumeau, polyneuropathie ou mononévrite multiple. Le syndrome sec est fréquent, lié à une involution scléreuse des glandes lacrymales et salivaires ou parfois à un authentique syndrome de Gougerot-Sjögren associé.

# DIAGNOSTIC

Le diagnostic est avant tout clinique et le Collège des rhumatologues américains (ARA) a proposé en 1980 des critères diagnostiques.

### *Critères de l'ARA pour le diagnostic des sclérodermies systémiques*

**Critères majeurs :** sclérodermie proximale (modifications sclérodermiques typiques de la peau, qui est tendue, épaissie, indurée, ne prenant pas le godet, touchant la face, le cou, le tronc ou la partie proximale des membres supérieurs ou inférieurs),

**Critères mineurs :**

- sclérodactylie,
- cicatrice déprimée ou ulcération de l'extrémité d'un doigt,
- fibrose pulmonaire des bases.

Le diagnostic est retenu s'il y a un critère majeur ou deux critères mineurs.

– La **capillaroscopie péri-unguéale** permet de repérer en présence d'un phénomène de Raynaud d'apparence banale, les premiers signes de microangiopathie sclérodermique, avec dystrophie ectasiant ou mégacapillaires (figure II.2.14, cahier couleur), hémorragies péri-unguéales, raréfaction des anses capillaires. Ces phénomènes de Raynaud suspects sont à haut risque d'évolution vers la sclérodermie. Ces anomalies capillaroscopiques ne sont cependant pas pathognomoniques et peuvent s'observer dans le syndrome de Sharp ou la dermatomyosite.

– Les **anticorps anti-nucléaires** : les anticorps anti-nucléaires sont trouvés dans plus de 90 % des sclérodermies systémiques. Les anticorps anti-centromères sont très spécifiques du CREST syndrome, les anticorps anti-



nucléolaires et les anticorps anti Scl 70 (antitopo isomérase 1) sont plus spécifiques des formes diffuses.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le syndrome de Shulman, affection très rare, mérite d'être distingué de la sclérodermie, car il répond à la corticothérapie. Dans cette affection, les extrémités sont respectées, il n'y a pas de phénomène de Raynaud, la peau reste plissable alors que la sclérose est plus profonde, siégeant au fascia.

Certains syndromes de Sharp évoluent vers la sclérodermie.

La réaction du greffon contre l'hôte, des maladies métaboliques comme la porphyrie cutanée tardive, la cheiroarthropathie diabétique, des affections génétiques (syndrome de Werner) peuvent simuler une sclérodactylie.

## FORMES CLINIQUES ET ASSOCIATIONS

– Le CREST syndrome s'individualise par son meilleur pronostic, conditionné par la sclérose des doigts et le risque de troubles trophiques. Les cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive sont rares mais de sombre pronostic. On y retrouve de façon presque constante les anticorps anti-centromères.

– Les sclérodermies à début aigu peuvent être oedémateuses et sont volontiers cortico-sensibles.

– Des associations existent avec le syndrome de Gougerot-Sjögren, la cirrhose biliaire primitive (syndrome de Reynolds), la thyroïdite d'Hashimoto, la polyarthrite rhumatoïde.

– Les sclérodermies liées à l'exposition de la silice (syndrome d'Erasmus) donnent lieu à indemnisation. Des états sclérodermiques ont été rapportés après exposition aux résines époxy, aux solvants organiques. Le rôle inducteur du silicone est toujours sujet à controverse.

## ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Les formes diffuses de début aigu ont un pronostic plus sombre, une évolution viscérale plus rapide. La survie est corrélée à la gravité des atteintes viscérales, corrélées elles mêmes à l'atteinte cutanée. La survie à 5 ans est ainsi de 85 % lorsque la sclérodactylie est isolée, de 75 % si la sclérose cutanée déborde des articulations métacarpophalangiennes, et de 50 % si la sclérose cutanée touche le tronc.

## TRAITEMENT

Le traitement de la sclérodermie reste décevant puisqu'il n'existe pas de traitement de fond spécifique réellement efficace. De plus l'efficacité des thérapeutiques est difficile à évaluer devant l'évolution souvent capricieuse de la maladie.

### ● *Traitement symptomatique*

– Phénomène de Raynaud et ulcérations digitales : le traitement du phénomène de Raynaud fait appel aux vasodilatateurs et aux inhibiteurs calciques, qui ont fait

la preuve d'une efficacité supérieure à celle du placebo. Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine 2 pourraient être mieux tolérés et peut-être plus efficaces. Les ulcérations digitales nécessitent des soins locaux et le recours aux vasodilatateurs par voie veineuse. L'iloméline (*Iloprost*) est employée en perfusion sur 6 heures par cures d'une ou plusieurs semaines ; son usage est hospitalier. La neuro-stimulation médullaire a donné de bons résultats mais son indication est devenue exceptionnelle depuis la commercialisation de l'iloméline.

– Sclérose cutanée : la kinésithérapie doit être largement prescrite pour éviter les enraidissements articulaires et lutter contre la rétraction des doigts.

– Atteinte rénale : la crise aiguë sclérodermique justifie d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion qui permet parfois d'éviter le recours à l'hémodialyse.

– Atteinte œsophagienne : le cisapride augmente la pression du sphincter du bas œsophage, favorise la vidange gastrique et la motricité digestive. Il sera associé aux inhibiteurs de la pompe à protons en cas d'œsophagite.

– Fibrose pulmonaire : seules les formes très évolutives avec une dégradation rapide de la fonction respiratoire justifient d'un essai thérapeutique par immunosuppresseurs (cyclophosphamide) qui pourraient stabiliser ou freiner l'évolution.

– Hypertension artérielle pulmonaire : en cas d'hypertension artérielle primitive, un traitement anti-vitamine K doit être prescrit pour limiter les thromboses in situ. Les inhibiteurs calciques à forte dose n'ont qu'un effet modeste. Les prostacyclines de synthèse en injection sous-cutanée continue ou utilisées en aérosol ont une efficacité certaine chez certains patients.

## ■ **Traitement de fond**

– La corticothérapie par voie générale est utile dans certaines formes aiguës œdémateuses, mais pourrait favoriser le déclenchement de la crise rénale aiguë. Elle doit donc être utilisée avec une grande prudence.

– La D pénicillamine (*Trolovol*) freine la formation de collagène. Bien que son efficacité n'ait pas été démontrée de façon formelle, la D pénicillamine reste le traitement de fond le plus utilisé. Son emploi nécessite une surveillance attentive de la numération-formule, de la fonction hépatique et de la bandelette urinaire. Elle peut induire certaines maladies auto-immunes (lupus, pemphigus, polymyosite, thyroïdite, anémie auto-immune, thrombopénie, vascularite à ANCA). La posologie requise est de 300 à 600 mg/jour.

– L'auto-greffe de moelle avec intensification de l'immunosuppression est en cours d'évaluation dans les formes particulièrement évolutives.

# Myopathies inflammatoires

ÉRIC HACHULLA

- ÉPIDÉMIOLOGIE
- PHYSIOPATHOLOGIE
- CLINIQUE
- ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC
- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
- PRONOSTIC
- TRAITEMENT

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La polymyosite et la dermatomyosite sont des myopathies inflammatoires rares, dont la prévalence varie de 5 à 10/100 000 habitants, un peu plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. On observe deux pics de fréquence : dans la deuxième enfance et entre 40 et 60 ans. Les formes familiales sont exceptionnelles. Certains facteurs génétiques pourraient intervenir, ces myosites étant plus fréquentes chez les sujets de race noire aux États-Unis que chez ceux d'origine caucasienne ; il existe d'autre part certaines prédispositions génétiques, notamment HLA B8, B14, DR3 pour les polymyosites B8, DR3 pour les dermatomyosites de l'enfant notamment.

## PHYSIOPATHOLOGIE

On a longtemps considéré la dermatomyosite comme une polymyosite avec atteinte cutanée. On sait aujourd'hui que la physiopathologie de ces deux maladies est différente (figure II.2.15).

## CLINIQUE

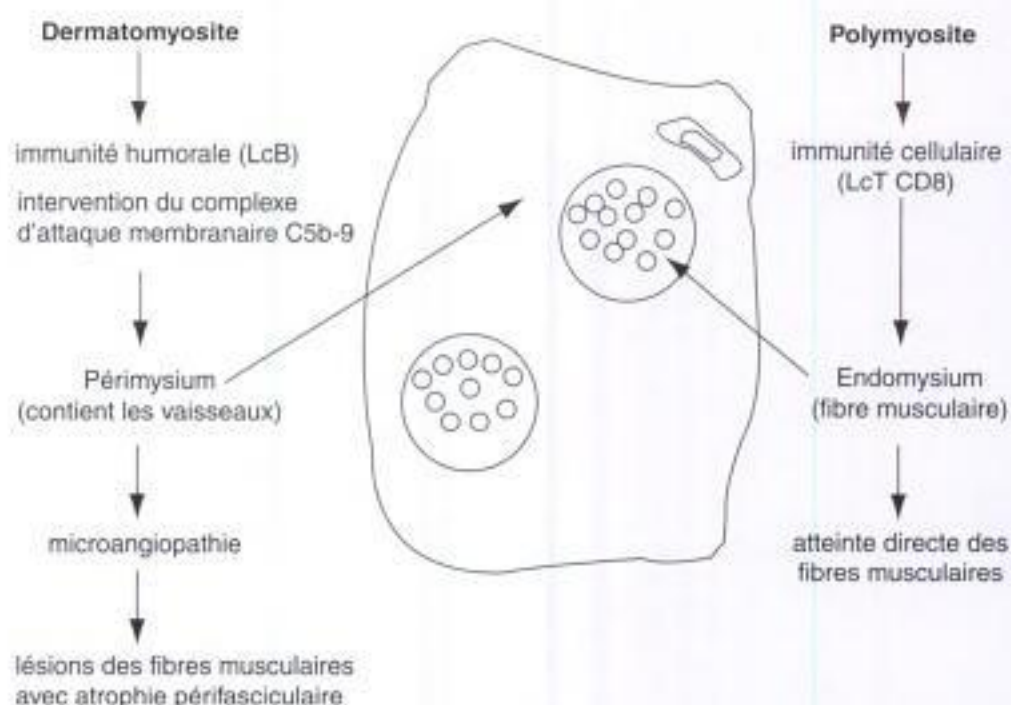
Les signes d'appel clinique sont surtout musculaires mais peuvent être cutanés ou respiratoires.

### *Signes d'appel habituels des myosites*

Faiblesse musculaire  
Myalgies de repos ou à l'effort  
Augmentation isolée des CPK  
Parfois signes cutanés prédominants ou acrosyndrome (Raynaud, ulcérations digitales)  
Révélation par une complication : atteinte de la musculature pharyngée (fausses routes), du tiers supérieur de l'œsophage (dysphagie), de la musculature respiratoire, polyarthrite, fibrose pulmonaire



► **Fig. II.2.15** Physiopathologie de la dermatomyosite (d'après, Dalakas, 1991). ►



## ■ **Atteinte musculaire**

Au cours des polymyosites et dermatomyosites, l'atteinte musculaire prédomine à la ceinture des membres et sur la musculature paravertébrale. L'atteinte est en général bilatérale et symétrique. La sévérité de l'insuffisance musculaire peut être évaluée par une échelle fonctionnelle, également utile pour la surveillance évolutive. Les myalgies sont inconstantes et varient selon les séries d'un tiers à deux tiers des cas.

### *Échelle fonctionnelle musculaire (d'après Chérin)*

#### **A. Musculature des membres**

Pour chacun des items suivants, réponse :

- sans difficulté : 3
- avec une légère difficulté : 2
- avec une grande difficulté : 1
- impossible : 0

#### • Utilisation des membres supérieurs :

- a) peut se coiffer, se raser sans s'appuyer sur le coude
- b) peut lever les deux bras au-dessus de la tête
- c) peut s'habiller sans aide
- d) peut lever au-dessus de la tête avec les deux bras un poids de 1 kg

#### • Utilisation des membres inférieurs :

- e) peut se lever seul, sans appui, du siège des toilettes
- f) peut se relever seul, sans appui, d'une chaise
- g) peut se relever, avec appui, d'une chaise
- h) peut marcher sans aide en terrain plat
- i) peut monter seul un petit trottoir de 5 cm
- j) peut monter seul une marche d'escalier
- k) peut monter seul une volée d'escalier de 15 marches

suite ►

**B. Musculature axiale**

Pour chacun des items suivants, réponse :

- sans difficulté : 6
- avec une légère difficulté : 4
- avec une grande difficulté : 2
- impossible : 0
- l) peut se retourner seul dans son lit
- m) peut s'asseoir seul dans son lit
- n) avale les liquides
- o) avale les solides
- p) efficacité de la toux :
  - tousse normalement : 6
  - reste un peu encombré après la toux : 4
  - reste très encombré après la toux : 2
  - ne peut pas tousser : 0
- q) fait des fausses-roues ou régurgitations par le nez :
  - jamais : 6
  - parfois : 4 (une fois par repas)
  - souvent : 2 (plusieurs fois par repas)
  - toujours : 0
- r) peut se tenir seul assis au bord du lit :
  - facilement, la tête droite : 6
  - avec une légère difficulté : 4
  - avec une grande difficulté : 2
  - impossible : 0

**Total maximum : 75 points**

L'atteinte des muscles striés pharyngés et du tiers de l'œsophage peut être à l'origine de dysphonie et de fausses-roues, responsables de pneumopathie de déglutition : il s'agit d'un critère de gravité.

**► Atteinte cutanée**

Les signes cutanés sont spécifiques de la dermatomyosite. Ils peuvent être inauguraux et précéder l'atteinte musculaire. On peut observer :

- un érythème accompagné d'un œdème touchant volontiers les paupières qui prennent parfois un aspect lilacé (érythème en lunette) ;
- des papules de Gottron, lésions érythématosquameuses en regard des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes, localisées plus rarement aux coudes, aux genoux, aux tendons d'Achille ;
- un érythème périunguéal, qui peut être douloureux à la mobilisation de l'ongle (signe de la manucure) ;
- parfois un érythème photosensible qui touche l'extrémité céphalique, le cuir chevelu et les bras.

*Signes cutanés des dermatomyosites*

Érythro-œdèmes des paupières  
 Papules de Gottron  
 Érythème péri-unguéal  
 Érythème photosensible

**► Atteinte pulmonaire**

Il peut s'agir d'une hypoventilation liée à une atteinte des muscles respiratoires ou d'une pneumopathie interstitielle d'évolution fibrosante qui précède les signes

musculaires ou survient plus tardivement. Cette atteinte pulmonaire survient dans 10 à 20 % des cas mais est très fréquente dans une forme particulière appelée syndrome des antisynthétases (qui associe polyarthrite, pneumopathie interstitielle, phénomène de Raynaud, hyperkératose fissuraire des mains et des doigts et anticorps antisynthétase avec ou sans atteinte musculaire). C'est un des éléments pronostiques essentiels, corrélé à au moins un tiers des décès.

## ■ **Atteinte cardiaque**

Les fibres musculaires striées du myocarde peuvent être concernées, la fréquence est difficile à préciser car l'atteinte est souvent infraclinique. Des troubles du rythme ou de la conduction peuvent révéler une myocardite inflammatoire qui peut être à l'origine d'une mort subite.

## ■ **Atteinte articulaire**

Les arthralgies inflammatoires ne sont pas rares. En revanche, les arthrites sont plus exceptionnelles en dehors du cadre du syndrome des antisynthétases où l'atteinte articulaire peut être au premier plan.

# ■ ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

Les éléments du diagnostic sont rassemblés dans les critères de Bohan et Peter, rappelés ci-dessous.

### *Critères diagnostiques de Bohan et Peter des polymyosites et dermatomyosites*

1. Déficit musculaire bilatéral et symétrique des ceintures scapulaire et pelvienne.
2. Élévation du taux sérique des enzymes musculaires (créatine-phosphokinase).
3. Triade caractéristique à l'électromyogramme : potentiel d'unité motrice court et polyphasique, fibrillation et décharge répétée à haute fréquence.
4. Biopsie musculaire d'un muscle proximal : aspects caractéristiques avec nécrose des fibres musculaires, foyers de régénération et infiltrats inflammatoires mononucléés.
5. Manifestations cutanées caractéristiques :
  - érythème péri-orbitaire en lunette prédominant aux paupières supérieures
  - et/ou érythème douloureux et squameux de la sertissure des ongles ou de la face d'extension des articulations.

*Le diagnostic de polymyosite est affirmé avec certitude par la présence de 3 des 4 premiers critères, le diagnostic de dermatomyosite nécessite en outre la présence de signes cutanés.*

– L'augmentation des enzymes musculaires (créatine phosphokinase, aldolase, lactate déshydrogénase, transaminase, SGPT surtout) s'observe dans environ trois quarts des cas.

– L'EMG est normal une fois sur trois du fait de l'hétérogénéité de l'atteinte musculaire. Le tracé caractéristique comporte des potentiels d'unité motrice polyphasiques courts, d'amplitude diminuée, et une activité spontanée de repos avec fibrillations et décharges spontanées de haute fréquence.

– Des anticorps antinucléaires sont retrouvés une fois sur deux, leur aspect est habituellement moucheté en immunofluorescence. Les anticorps anti-JO1 sont les plus spécifiques et les plus fréquents, mais il peut s'agir d'anticorps anti-RNP, anti-SSa, anti-SSb, anti-KU, anti-PM, anti-Mi, etc.

– Les critères histologiques permettent en principe de différencier dermatomyosite et polymyosite. On réalise de préférence la biopsie au niveau du deltoïde.



L'hétérogénéité de l'atteinte musculaire fait qu'elle peut être normale : c'est le cas dans un peu moins d'un quart des cas. En l'absence de critères diagnostiques suffisants, on peut être amené à réaliser une deuxième biopsie.

| Dermatomyosite                                                                                                                                                                                                                                                                         | Polymyosite                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ischémie musculaire avec microthrombi<br>Atrophie périfasciculaire<br>Dépôts de C5 et du complexe d'attaque membranaire (C5b-9) dans les capillaires<br>Expression du CMH de classe I en périfasciculaire<br>Infiltrat inflammatoire de CD4, CD8 et de lymphocytes T en périvasculaire | Infiltration de CD8 en endomysial,<br>expression du CMH de classe I<br>sur les myocytes (exceptionnelle présence de lymphocytes B)<br>Agression focale des myocytes<br>Nécrose segmentaire, présence de macrophages, distribution multifocale |

– IRM musculaire : le développement récent de l'IRM appliquée aux muscles permet de retrouver de façon fréquente, dans les muscles proximaux des membres, des hypersignaux témoignant d'un phénomène inflammatoire focal. Cet examen peut être une aide au diagnostic lorsque la biopsie musculaire est normale mais peut aussi être un élément de surveillance sous traitement. L'IRM est aussi utile pour évaluer la part de dégénérescence graisseuse musculaire qui peut expliquer un déficit musculaire résiduel.

– La capillaroscopie périunguëale montre assez volontiers, au cours de la dermatomyosite, une microangiopathie organique avec mégacapillaires.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

### Diagnostic différentiel

Dysthyroïdie  
 Myosite à inclusions  
 Myofasciite à macrophages  
 Fibromyalgie  
 Myopathies métaboliques

– Toutes les atteintes musculaires à l'origine d'une intolérance à l'effort ou de myalgies chroniques peuvent être prises à tort pour des myopathies inflammatoires. Le diagnostic doit être remis en question s'il ne répond pas aux critères de Bohan et Peter (voir chapitre myalgies et intolérance musculaire à l'effort).

– *Hypothyroïdie et hyperthyroïdie* : la TSH et la FT4 doivent être demandées systématiquement afin d'éliminer une dysthyroïdie, piège diagnostique classique.

– La *myosite à inclusions* est une myopathie inflammatoire plus rare qui survient habituellement après 50 ans, l'atteinte musculaire est proximale et distale, volontiers asymétrique, touchant la loge antéro-externe au membre inférieur, biceps et triceps au membre supérieur, parfois les sternocléidomastoïdiens. L'EMG peut montrer un syndrome myogène ou une atteinte neurogène associée, le taux de CPK peut être normal ou modérément augmenté (en général CPK < 1 000 UI/L), il n'y a habituellement pas d'anticorps antinucléaires, rarement existe un syndrome inflammatoire. L'histologie est caractéristique avec un aspect de vacuoles bordées, une atteinte nécrosante inflammatoire, des inclusions filamenteuses en microscopie électronique, un infiltrat CD8, une expression du CMH de classe I à la surface du myocyte. La réponse thérapeutique aux corticoïdes ou au méthotrexate est très inconstante ; des études associant corticoïdes et immunoglobulines polyvalentes sont en cours.

- La *myofasciite à macrophages* est une nouvelle forme bénigne de myopathie inflammatoire. Depuis le premier cas décrit en 1993, une centaine de cas de myofasciite à macrophages ont été colligés à ce jour par le groupe d'étude et de recherche sur les myopathies acquises de l'adulte (GERMMAD). L'âge moyen est de 43 ans avec des extrêmes allant de 25 à 70 ans, et le sex-ratio H/F est de 1,3. Le tableau clinique débute souvent par une asthénie, présente dans 50 % des cas, puis apparaissent des signes musculaires (91 % des cas), des arthralgies (68 % des cas), parfois un déficit moteur (45 % des cas) et une fébricule (32 % des cas). Un syndrome inflammatoire est retrouvé dans 37 % des cas et une élévation des CPK dans 50 % des cas. Un tracé myogène est retrouvé à l'EMG dans 35 % des cas. La biopsie musculaire, à condition qu'elle soit réalisée au niveau du deltoïde, apporte une certitude diagnostique en montrant une infiltration épi-, péri- et endomysiale par des macrophages cohésifs CD68<sup>+</sup>, PAS<sup>+</sup>, exprimant le CMH de classe II, associée à une souffrance musculaire minime. La corticothérapie est actuellement proposée en première intention. Après la piste infectieuse, la piste toxique semble privilégiée (vaccins aluminiques ?).
- La *fibromyalgie* est un piège dans lequel il ne faut pas tomber, mais le tableau clinique, la normalité de l'EMG, l'absence d'élévation des CPK devraient limiter les sources d'erreur

*Critères diagnostiques de la fibromyalgie selon l'ACR (1990)*

(Voir p. 74)

## PRONOSTIC

- Il s'agit d'une maladie grave puisque le taux de mortalité, dans notre expérience, est de près de 25 %. La plupart des décès surviennent dans les 6 à 12 mois suivant le diagnostic ; la cause du décès est soit un cancer, associé une fois sur deux (10 % des polymyosites et 15 % des dermatomyosites sont satellites d'un cancer), soit des complications pulmonaires (fibrose pulmonaire ou pneumopathie infectieuse, une fois sur trois).
- La durée moyenne du traitement est de 12 à 18 mois. Une rechute après l'arrêt du traitement est toujours possible. À 5 ans, seulement 40 % des malades ont une récupération musculaire complète et 10 % sont encore traités par corticoïdes ± immunosuppresseurs.

## TRAITEMENT

Dans les dermatomyosites et polymyosites paranéoplasiques, c'est le traitement du cancer qui amène la guérison de l'atteinte musculaire.

### ■ Corticoïdes

La corticothérapie est toujours nécessaire en première intention. Elle se prescrit à doses fortes, de 1 mg/kg d'équivalent de prednisonne durant 4 à 6 semaines. La réponse initiale est un élément prédictif et évolutif important. Les premiers effets de la corticothérapie se font rarement sentir avant 15 jours à 3 semaines. Si à 4-6 semaines le taux de CPK s'est normalisé, la corticothérapie peut être progressivement diminuée, avec pour objectif d'atteindre 20 mg d'équivalent de

prednisone à 6 mois. En cas de réponse incomplète, la corticothérapie peut encore être augmentée jusqu'à 1,5 mg/kg d'équivalent de prednisone. Les bolus de méthylprednisolone constituent un des traitements d'urgence mais permettent aussi une épargne cortisonique.

## ► **Immunosuppresseurs**

Les immunosuppresseurs sont utiles en seconde intention lorsque l'effet de la corticothérapie est insuffisant ou que s'installe une corticodépendance pour des posologies supérieures ou égales à 15 mg/24 heures d'équivalent de prednisone. L'azathioprine peut être employée à la dose de 2 à 3 mg/kg et par jour *per os*, mais le méthotrexate semble plus efficace. Il s'administre par voie intramusculaire ou intraveineuse à la dose de 0,5 à 0,7 mg/kg et par semaine. La ciclosporine à la dose de 3 à 5 mg/kg est une alternative thérapeutique, notamment chez l'enfant. Le FK506 et le léflunomide sont d'autres immunosuppresseurs, à discuter en cas d'échec des traitements précédents. Le cyclophosphamide apparaît comme peu efficace sur l'atteinte musculaire, mais peut être une alternative thérapeutique en cas de fibrose pulmonaire.

## ► **Immunoglobulines polyvalentes**

Les immunoglobulines polyvalentes prescrites en cures séquentielles mensuelles, à la dose de 2 g/kg, peuvent être une thérapeutique d'urgence en cas d'atteinte cardiaque ou de troubles de la déglutition. Elles sont aussi une alternative thérapeutique aux immunosuppresseurs et permettent une épargne cortisonique. Un effet bénéfique des immunoglobulines est rapporté dans 70 % des cas.

## ► **Autres traitements**

- L'hydroxychloroquine peut améliorer l'atteinte cutanée.
- Des vasoactifs sont utiles en cas de phénomène de Raynaud sévère. L'ilomédine est nécessaire en cas de nécrose digitale associée.
- La kinésithérapie fait partie intégrante de la thérapeutique, elle doit être respiratoire pour augmenter la capacité fonctionnelle, et musculaire, d'abord passive en phase initiale et douloureuse puis rapidement active. Les exercices musculaires réalisés à domicile sont à encourager. Des programmes de rééducation fonctionnelle doivent être envisagés surtout si s'installe une myopathie cortisonique.



# Syndrome de Gougerot-Sjögren

PIERRE-YVES HATRON

- SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN PRIMITIF
- SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN SECONDAIRE

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une exocrinopathie auto-immune caractérisée par l'association d'une kérato-conjonctivite sèche, d'une xérostomie et de manifestations systémiques de nature immuno-inflammatoire. Le syndrome sec est la conséquence d'une infiltration par des lymphocytes et des plasmocytes de la plupart des glandes exocrines, affectant principalement les glandes lacrymales et salivaires, responsable d'altérations progressives du parenchyme glandulaire.

Il faut d'emblée opposer le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif au syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire : il s'agit en effet probablement de deux maladies différentes, distinctes par des éléments cliniques, biologiques et immunogénétiques. Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire, le syndrome sec est associé à une autre connectivite achevée et, en pratique, il est souvent au second plan de la symptomatologie, derrière les manifestations de la connectivite principale. Pour autant le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif ne se limite pas à un syndrome sec isolé : il s'associe le plus souvent à des manifestations « extraglandulaires », parfois graves, susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital, justifiant d'un traitement spécifique et qui font de lui une véritable connectivite autonome.

## ► SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN PRIMITIF

L'indice de la maladie reste imprécis. Si l'on se réfère aux études nécropsiques systématiques, des lésions histologiques des glandes salivaires compatibles avec la maladie sont retrouvées dans 0,44 % des cas. Une incidence de 1 cas pour 500 sujets environ a été avancée. Le syndrome de Gougerot-Sjögren est sans aucun doute la connectivite la plus fréquente après la polyarthrite rhumatoïde. La prépondérance féminine de la maladie est nette avec un sex-ratio de 9 femmes pour 1 homme. La maladie peut survenir à tout âge mais c'est le plus souvent vers 45 ans qu'apparaissent les premiers symptômes. Elle débute en règle de façon très incideuse, souvent de façon monosymptomatique, ce qui conduit à un retard diagnostique qui a été estimé à au moins 8 années.

### ► *Circonstances de découverte*

Trois modes de découverte sont possibles :

- Le plus fréquent (50 % des cas) est l'atteinte glandulaire : signes fonctionnels de xérophtalmie ou de xérostomie, et/ou survenue de fluxions des glandes salivaires.

– Le début extraglandulaire de la maladie est plus trompeur et s'observe dans 25 % des cas environ : arthralgies de rythme inflammatoire, phénomène de Raynaud, plus rarement signes cutanés ou neurologiques de vascularite, ou encore manifestations pulmonaires, rénales ou hématologiques. Ces atteintes viscérales peuvent précéder de plusieurs années la survenue des signes fonctionnels du syndrome sec.

– Parfois, c'est au cours du bilan d'une élévation de la vitesse de sédimentation et d'une hypergammaglobulinémie apparemment isolée, et découverte de façon fortuite, que le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren sera porté, à la condition d'y penser et de rechercher les signes d'un syndrome sec encore cliniquement latent.

## ► Manifestations glandulaires

Si l'expression clinique de l'atteinte glandulaire prédomine aux glandes salivaires et lacrymales, l'ensemble des glandes exocrines est concerné, sièges d'un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire et d'altération du parenchyme. Toutefois le syndrome sec n'est pas la seule conséquence de cette destruction des acinis qui ne reste que partielle ; d'autres mécanismes entrent en jeu, notamment des altérations neuro-endocrines liées à la production locale de cytokines.

Cette inflammation glandulaire a donc deux conséquences cliniques : d'une part la survenue de tuméfactions des glandes salivaires principales ou lacrymales, d'autre part la constitution progressive d'un syndrome sec. Les tuméfactions concernent le plus souvent les glandes parotides mais peuvent toucher également les sous-maxillaires et les glandes lacrymales (réalisant alors le classique syndrome de Mikulicz). Elles peuvent être uni- ou bilatérales, d'évolution chronique ou au contraire par poussées successives. Les parotidites sont parfois très volumineuses et douloureuses (figure II.2.16 et 17, cahier couleur). Ces tuméfactions salivaires ou lacrymales sont un témoin d'évolutivité de la maladie, ces patients présentant un risque plus élevé de manifestations extraglandulaires graves et de dégénérescence lymphomateuse.

Le syndrome sec est historiquement le maître-symptôme de la maladie, mais il est très variable dans sa sévérité, parfois latent, n'étant dépisté que par les explorations paracliniques. Il n'y a aucune relation entre l'intensité de ce syndrome sec et la gravité systémique de la maladie.

## ► La kérato-conjonctivite sèche

La plainte la plus fréquente est une sensation de corps étranger ou de sable intra-oculaire ; parfois il s'agit de brûlures ophtalmiques, d'une photophobie ou encore d'une impression de baisse de l'acuité visuelle avec voile devant les yeux. Les signes physiques s'observent dans les syndromes secs déjà sévères : conjonctives rouges et enflammées, fréquence du clignement augmentée. Le matin, les culs-de-sac palpébraux sont le siège de sécrétions épaisses, collantes, parfois surinfectées. Cette hyposécrétion lacrymale peut être responsable de complications ophtalmiques qui, heureusement, deviennent exceptionnelles : ulcération de la cornée, perforation.

En pratique courante cette xérophtalmie peut être évaluée par 3 tests : le test de Shirmer, le test au Rose Bengale et le temps de rupture du film lacrymal (*Break up time*). Le test de Shirmer a l'avantage de pouvoir être réalisé au cabinet du médecin. Il consiste à insérer dans le cul-de-sac conjonctival une bandelette de papier filtre graduée. Ce test est considéré comme pathologique lorsque moins de 5 mm de la bandelette ont été humectés par les larmes au bout de 5 minutes. En contre partie de sa simplicité, ce test souffre d'un défaut de sensibilité et de spécificité, et il n'a valeur que de dépistage. Le test au Rose Bengale

est plus spécifique, quoique non pathognomonique de la kérato-conjonctivite sèche. Réalisé par l'ophtalmologiste, il permet de révéler les premières lésions de kérato-conjonctivite sèche par l'examen de la cornée au bio-microscope après instillation de ce colorant vital qui se fixe sur les cellules mortes des zones sèches de la conjonctive et de la cornée (figure II.2.18, cahier couleur). Un score de 0 à 9, fonction de la gravité et de l'étendue des lésions, a été proposé. Le temps de rupture du film lacrymal utilise une solution à la fluoroscéine, et mesure la stabilité du film lacrymal. Il est considéré comme pathologique en dessous de 10 secondes.

## ► La xérostomie

Elle se manifeste par une sensation de bouche sèche, pâteuse, gênant parfois l'élocution et la déglutition des aliments secs. Elle peut obliger le patient à la prise répétée de gorgées de liquide lors des repas et entraîner une polydipsie nocturne. Lorsque la xérostomie est sévère, l'examen montre des muqueuses jugales et linguales ternes, vernissées, la langue est volontiers décapillée, parfois fissurée (figure II.2.19, cahier couleur). Cette bouche sèche va se compliquer de caries, de surinfection candidosique, et de chéilite. Les prothèses sont mal tolérées.

La mesure du débit salivaire est la méthode la plus simple pour quantifier cette xérostomie. Elle consiste à collecter la salive dans un verre gradué pendant 15 minutes, le sujet n'ayant pas eu de stimulation salivaire depuis un heure au moins (repas, tabac, chewing-gum...). Un débit salivaire inférieur à 1,5 mL en 15 minutes est considéré comme pathologique. Cette atteinte salivaire peut être explorée par trois examens paracliniques : la sialographie, la scintigraphie et enfin la biopsie de glandes salivaires accessoires. La sialographie a pour intérêt de mettre en évidence des altérations des canaux salivaires, montrant dans les cas typiques un aspect micro-ponctué ou pseudo-kystique de la glande. Il s'agit cependant d'un examen invasif, nécessitant le cathétérisme du canal de Sténon, si bien qu'il est de plus en plus rarement utilisé. La sialo-IRM non invasive pourrait donner le même type de renseignement. La scintigraphie au Technétium a l'avantage d'être un examen fonctionnel appréciant d'une part la captation de l'isotope par les glandes salivaires, d'autre part la dynamique de la sécrétion salivaire par la mesure de la radio-activité buccale. Ces résultats sont exprimés en quatre stades selon la classification de Shall, les stades III et IV témoignant d'une hyposécrétion sévère.

La biopsie de glandes salivaires accessoires est l'examen primordial. Peu traumatisant, il consiste après anesthésie locale à la xylocaïne à extraire d'une petite incision à la pointe fine de bistouri, à la face interne de la lèvre, 4 ou 5 glandes salivaires. L'examen apporte deux ordres de renseignements : d'une part, il révèle l'importance des altérations glandulaires (canalicule salivaire, déplétion acineuse, fibrose réactionnelle), d'autre part il met en évidence la lésion caractéristique de la maladie, l'infiltration de la glande par des lymphocytes et des plasmocytes s'organisant en nodules ou follicules avec parfois de véritables centres germinatifs (figure II.2.20, cahier couleur). Plusieurs classifications de ces aspects anatomo-pathologiques ont été proposées : la plus utilisée est celle de Chisholm, en quatre stades, qui ne prend en compte que le degré d'infiltration lymphocytaire et plasmocytaire, le nombre de foyers ou focus définis par le regroupement d'au moins 50 cellules par champ de 4 mm<sup>2</sup>. Seuls les stades III et IV sont caractéristiques. Une autre classification reprise dans les critères européens est le focus-score : nombre de foyers par champ de 4 mm<sup>2</sup>, un focus score de 1 correspondant à un stade III de Chisholm.

## ► Atteinte des autres glandes endocrines

Le syndrome sec ne se limite pas aux glandes salivaires et lacrymales : il peut toucher les muqueuses génitales, la peau, mais également les voies aériennes supérieures (xérorhinie, gorge sèche). L'atteinte des voies aériennes inférieures se manifeste par une toux sèche, des trachéites récidivantes, un syndrome obstructif des petites voies aériennes. Les muqueuses digestives peuvent également être touchées (œsophage, estomac) mais cette atteinte est dans la majorité des cas silencieuse ; à moins qu'elle ne soit systématiquement recherchée par une étude de la sécrétion, l'atteinte pancréatique est exceptionnelle.

## ► Manifestations extraglandulaires

Très fréquentes, elles touchent environ 70 % des patients et mettent parfois en jeu le pronostic vital.

### **Conséquence d'une diffusion extraglandulaire de l'infiltrat lymphocytaire**

C'est le cas de certaines de ces manifestations :

- splénomégalie et/ou adénopathies, sièges d'une hyperplasie folliculaire banale ;
- atteinte pulmonaire dont on peut distinguer schématiquement deux types :

- La pneumonie lymphocytaire interstitielle se révélant par une toux, une dyspnée et un syndrome restrictif d'aggravation rapide, des images infiltratives bilatérales prédominant aux bases, et au lavage broncho-alvéolaire comme à la biopsie pulmonaire, une alvéolite à prédominance lymphocytaire. Cette pneumopathie est en général cortico-sensible.
- La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, analogue à celle que l'on rencontre au cours des autres connectivites : évolution lente, images réticulaires ou réticulo-nodulaires, syndrome restrictif d'aggravation progressive, alvéolite à polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles. Elle n'est pas ou est peu cortico-sensible.

– La néphropathie du syndrome de Gougerot-Sjögren est également caractérisée par une infiltration lymphocytaire du tissu interstitiel. Son expression la plus fréquente est l'acidose tubulaire distale, compliquée parfois d'hypokaliémie sévère et de néphrocalcinose. Elle survient en règle chez des patients présentant une hypergammaglobulinémie de taux élevé et d'autres manifestations extraglandulaires. Plus rarement, il s'agit d'un défaut de concentration des urines, ou d'une tubulopathie proximale réalisant un syndrome de Fanconi plus ou moins complet.

– L'atteinte musculaire est fréquente mais volontiers asymptomatique ou se limitant à quelques myalgies ou à un discret déficit musculaire : les enzymes musculaires sont à taux normaux ou peu élevés, et la biopsie ne montre qu'un infiltrat lymphoplasmocytaire, sans altération des fibres musculaires, au contraire de la polymyosite. Chez certains patients, les douleurs sont plus diffuses, non systématisées, associées à une asthénie, et réalisant un tableau proche de la fibromyalgie.

### **Autres manifestations extraglandulaires**

Elles sont moins spécifiques de la maladie et de mécanisme physiopathologique différent.

– La **polyarthrite** est certainement la plus fréquente des manifestations extraglandulaires (50 % à 80 % des cas) : il s'agit d'une polyarthrite distale, bilatérale et symétrique, évoluant par poussées successives, mais à la différence de la polyarthrite rhumatoïde, d'évolution non destructrice et sensible aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

– Le **phénomène de Raynaud**, présent dans 30 % des cas, est parfois symptomatique d'une cryoglobulinémie. Sauf en cas de connectivité associée, il n'existe pas de signes de microangiopathie organique en capillaroscopie.

– **Manifestations cutanées** : des lésions de vascularite cutanée viendront compliquer l'évolution de la maladie chez 25 % des malades. Il s'agit dans la plupart des cas d'un purpura vasculaire typique et infiltré des zones déclives, parfois associé à un livedo à mailles ouvertes (figure II.2.21, cahier couleur). Il peut prendre parfois un aspect nécrotique. À la biopsie on constate des lésions de vascularite leucocytoclasique. Ces lésions de vascularite sont dans la plupart des cas associées à une hypergammaglobulinémie polyclonale de taux élevé (purpura hyperglobulinémique de Waldenström) ou à une cryoglobulinémie mixte, et sont souvent le fait des syndromes de Gougerot-Sjögren avec anticorps anti-SSa.

– **Manifestations neurologiques**

• **Atteinte du système nerveux périphérique** : sa fréquence varie de 10 % jusqu'à 50 % des patients si l'atteinte neurogène périphérique est systématiquement recherchée. Sauf dans les cas de mononévrite multiple, elle est le plus souvent bénigne, lentement progressive, et peut parfois précéder le diagnostic de plusieurs années. Quatre types d'atteinte neurogène périphérique ont été décrits : la plus fréquente (50 % des cas) est une polyneuropathie axonale distale symétrique sensitivo-motrice ou sensitive pure, se limitant à une hypoesthésie ou à des paresthésies, et à une atteinte motrice discrète. Heureusement plus rare la mononévrite multiple est au contraire d'expression beaucoup plus sévère, responsable de déficits moteurs pouvant toucher différents territoires des 4 membres. Cette mononévrite multiple est très souvent associée à des manifestations cutanées de vascularite et sur le plan biologique à une cryoglobulinémie mixte. La neuropathie sensitive est de description plus récente. Elle est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire des ganglions et racines dorsales, et reproduit un tableau clinique voisin de la neuropathie de Denny Brown : il s'agit d'une atteinte purement sensitive, proximale et asymétrique, touchant la sensibilité profonde, accompagnée de paresthésies douloureuses. Elle s'associe volontiers à une atteinte du système nerveux végétatif (pupille d'Addie, hypotension orthostatique, anhydrose) ou à une neuropathie sensitive trigémينية. Le diagnostic électrophysiologique est difficile car l'EMG standard peut être normal, alors qu'il existe des altérations des potentiels d'action des nerfs sensitifs et du réflexe H. L'atteinte des nerfs crâniens est également fréquente, la névralgie trigémينية représentant 20 % des atteintes neurogènes périphériques de la maladie. Des cas de paralysie faciale ont également été décrits.

• **Manifestations neurologiques centrales** : survenant chez 10 % des patients, ces manifestations sont très diverses : déficit moteur, syndromes extra-pyramidaux, comitialité, encéphalopathie, démence progressive, méningite aseptique, névrite optique, myélite... Comme dans la sclérose en plaques, elles ont une évolution capricieuse, volontiers par poussées successives. L'aspect IRM prête également à la confusion en montrant de multiples hypersignaux T2 de la substance blanche sub-corticale et péri-ventriculaire.

– Enfin des **troubles psychiatriques** semblent très fréquents lorsqu'ils sont recherchés de façon systématique : 60 à 100 % des patients. Il s'agit de troubles névrotiques : syndrome dépressif, hypochondrie, mais également dans 40 % des cas d'altération des fonctions cognitives à type de troubles mnésiques, défaut de concentration, etc.



## ► **Signes biologiques**

Alors que la CRP est habituellement normale, la vitesse de sédimentation est souvent élevée en raison d'une hypergammaglobulinémie, polyclonale (70 % des cas) ou plus rarement monoclonale, IgM ou IgG. Une cryoglobulinémie est retrouvée dans 20 % des cas environ.

## ► **Anomalies de l'hémogramme**

Elles se limitent souvent à une leucopénie avec lymphopénie et/ou neutropénie (30-50 %). D'exceptionnelles anémies hémolytiques ou purpuras thrombopéniques autoimmuns ont cependant été rapportés.

## ► **Auto-anticorps**

Certains marqueurs immunologiques sont très fréquents au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif :

- facteur rhumatoïde (75 % des cas) ;
- anticorps antinucléaires (60 % des cas).

En technique habituelle d'immuno-fluorescence, ils donnent une morphologie mouchetée liée à leur spécificité anti-antigènes nucléaires solubles dont deux types ont été caractérisés :

- les anti SSB, présents dans 40 à 50 % des cas et assez spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire,
- les anti SSA, au contraire retrouvés également au cours du lupus systémique : l'intérêt de leur détection vient de leur fréquence chez les malades porteurs d'une vascularite et du risque de BAV congénital qu'ils entraînent.

## ► **Formes évolutives**

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une connectivite d'évolution lente qui peut rester stable pendant de nombreuses années. Il est possible que certaines formes s'éteignent spontanément en ne laissant qu'un syndrome sec séquellaire. À l'inverse d'autres formes ont une évolution caractérisée par l'apparition au fil des années de nouvelles manifestations extraglandulaires. Certains éléments cliniques et biologiques étaient prédictifs d'une évolution plus sévère : il s'agit des tuméfactions salivaires, du phénomène de Raynaud, des adénopathies superficielles, de l'hypergammaglobulinémie et de la présence d'une cryoglobulinémie.

L'autre risque évolutif, 44 fois supérieur à celui de la population générale, est la survenue de lymphome malin. Il s'agit dans la majorité des cas d'un lymphome de la zone marginale, de faible malignité, plus rarement d'un lymphome de haute malignité à grandes cellules. Leur localisation est variée, ganglionnaire, salivaire ou lacrymale, mais également pulmonaire, digestive. Les patients au passé d'hypertrophie salivaire ou de traitement radiothérapique ou cytotoxique, présentant à l'examen des adénopathies et/ou une splénomégalie, sont particulièrement à surveiller. L'apparition d'une immunoglobuline monoclonale ou d'une cryoglobuline de type 2, une diminution brutale du taux de gammaglobulines ou une élévation de la  $\beta$ 2-microglobuline en l'absence de néphropathie, sont également des signes annonciateurs de la transformation maligne. Enfin l'évolution du syndrome de Gougerot-Sjögren, initialement considéré comme primitif, est parfois marquée par la survenue d'une autre connectivite venant s'associer secondairement : polyarthrite rhumatoïde, plus rarement lupus érythémateux ou sclérodermie, ou encore d'une hépatopathie auto-immune, hépatite chronique active ou cirrhose biliaire primitive.

## SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN SECONDAIRE

La survenue d'un syndrome sec au cours d'une connectivite ou d'une maladie auto-immune définit le syndrome de Gougerot-Sjögren secondaire. La précession du syndrome sec sur la connectivite est plus rare. La fréquence réelle du syndrome de Gougerot-Sjögren au cours des différentes connectivites est très diversement appréciée, fonction des critères cliniques ou paracliniques de syndrome sec retenus.

C'est ainsi qu'au cours de la polyarthrite rhumatoïde un syndrome sec clinique n'existe que dans 20 % des cas alors que des anomalies histologiques des glandes salivaires sont beaucoup plus fréquentes, sinon constantes. Les manifestations extraglandulaires sont nettement moins fréquentes au cours de ces syndromes secs secondaires, ce qui, associé aux différences sérologiques précédemment citées et à un terrain génétique différent (prévalence des groupes tissulaires B8 Dr3 Dw3 dans le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif), justifie l'individualisation des deux entités. Les principales connectivites et maladies auto-immunes fréquemment associées au syndrome de Gougerot-Sjögren sont figurées dans l'encadré ci-dessous.

### *Connectivites et maladies auto-immunes pouvant être associées au syndrome de Gougerot-Sjögren*

#### Connectivites :

- Polyarthrite rhumatoïde.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Sclérodermie.
- Connectivite mixte.
- Dermatopolymyosite.

#### Maladies auto-immunes :

- Cirrhose biliaire primitive.
- Hépatite chronique active.
- Thyropathie auto-immune.
- Anémie de Biermer.
- Anémie hémolytique auto-immune.
- Purpura thrombopénique auto-immun.

## Conditions du diagnostic

Les très nombreux critères diagnostiques qui ont été proposés rendent compte de la difficulté du diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren, les plus utilisés sont les critères européens (tableau II.2.III). Les causes de syndrome sec sont en effet multiples et le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren ne peut être retenu que quand il est démontré que celui-ci est bien la cause d'une maladie auto-immune systémique. En pratique, l'établissement du diagnostic se fait en trois temps :

- recherche des altérations de la sécrétion lacrymale et salivaire,
- écarter les autres causes de syndrome sec et de tuméfaction des glandes salivaires (tableau II.2.IV),
- rechercher des arguments en faveur de l'origine immuno-inflammatoire de la maladie, par l'existence de manifestations extraglandulaires de nature auto-immune, la présence de marqueurs biologiques de la maladie (hypergammaglobulinémie, facteur rhumatoïde, facteurs antinucléaires), enfin la mise en évidence de l'infiltrat lymphoplasmocytaire caractéristique à la biopsie de glandes salivaires accessoires (celui-ci n'est toutefois pas pathognomonique : on peut l'observer dans certaines infections virales (VIH, infection par le virus C), ou au cours de la réaction greffon contre hôte). Une mention particulière dans

**Tableau II.2.III Critères européens**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. <i>Symptômes oculaires</i> : au moins une réponse positive à l'une des 3 questions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avez-vous ressenti une sensation d'œil sec quotidienne persistante et gênante depuis plus de 3 mois ?</li> <li>- Avez-vous fréquemment l'impression d'avoir du sable ou du gravier dans les yeux ?</li> <li>- Utilisez-vous des larmes artificielles plus de 3 fois par jour ?</li> </ul>                      |
| <p>2. <i>Symptômes buccaux</i> : au moins une réponse positive à l'une des 3 questions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avez-vous quotidiennement la sensation d'avoir la bouche sèche depuis plus de 3 mois ?</li> <li>- Avez-vous eu des épisodes récidivants ou permanents de gonflement des parotides à l'âge adulte ?</li> <li>- Êtes-vous obligé de boire fréquemment pour aider à avaler les aliments secs ?</li> </ul>           |
| <p>3. <i>Signes oculaires</i> : preuve objective de l'atteinte oculaire définie par la positivité d'au moins un des tests suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Test de Shimer <math>&lt;</math> ou <math>=</math> 5 mm ou 5 min</li> <li>- Rose Bengale positif <math>&gt;</math> ou <math>=</math> 4 selon le score de Van Bijsterveld</li> </ul>                                                                                            |
| <p>4. <i>Signes histologiques</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Focus score <math>&gt;</math> ou <math>=</math> 1 sur une biopsie de glandes salivaires accessoires (un foyer est défini comme l'agglomérat d'au moins 50 cellules mononucléées : le focus score est défini par le nombre de foyers par 4 mm<sup>2</sup> de tissu glandulaire)</li> </ul>                                                                                         |
| <p>5. <i>Signes d'atteinte des glandes salivaires</i> : preuve objective de l'atteinte des glandes salivaires par la positivité de l'un des trois tests suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Scintigraphie salivaire</li> <li>- Sialographie parotidienne</li> <li>- Flux salivaire non stimulé (<math>&lt;</math> ou <math>=</math> 1,5 mL en 15 min)</li> </ul>                                                                             |
| <p>6. <i>Auto-anticorps</i> : présence dans le sérum des anticorps anti-SSa/Ro, anti SSb/La ou les deux</p> <p><b>Syndrome de GS certain</b> : 4 critères</p> <p><b>Syndrome de GS probable</b> : 3 critères</p> <p><b>Critères d'exclusion</b> : lymphome pré-existant, sida, sarcoïdose, maladie du greffon contre l'hôte, sialadénose, utilisation de médicaments anti-dépresseurs et anti-hypertension, neuroleptiques, substances parasympatholytiques.</p> |

ce diagnostic doit être faite à l'infection par le virus C de l'hépatite : celle-ci peut en effet être la cause d'un syndrome sec, d'une sialadénite lymphocytaire, et de manifestations systémiques souvent imputables à la présence d'une cryoglobulinémie. Toutefois, l'absence d'anticorps antinucléaires, et singulièrement d'anti-SSa et d'anti-SSb, la différencie du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif.

**Tableau II.2.IV Principales causes de tuméfactions des glandes salivaires**

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| - Tumorales,                                         |
| - Infectieuses :                                     |
| virales (myxovirus, coxsackies, cytomegalovirus),    |
| bactériennes,                                        |
| tuberculeuses                                        |
| - Lithiasiques                                       |
| - Sarcoïdose                                         |
| - Amylose                                            |
| - Troubles du comportement alimentaire, malnutrition |
| - Éthylisme                                          |
| - Hyperlipémie                                       |

## ■ **Traitement**

### ■ **Traitement symptomatique du syndrome sec**

Le traitement local par larmes artificielles est toujours indiqué en cas de xérophtalmie symptomatique : solution de chlorure de sodium isotonique, solution de méthyl-cellulose à 0,5 ou 1 %, implant soluble de propyl-cellulose (*Lacrisert*). Dans les formes plus sévères, l'obturation des points lacrymaux par la pose de clous méatiques améliore souvent les patients quand la méthode est supportée. La xérostomie est plus difficile à traiter : des substituts salivaires en spray ont été commercialisés (*Artisial*). La sécrétion salivaire résiduelle peut être stimulée par les bonbons acidulés, les chewing-gums sans sucre... On peut également avoir recours à une stimulation électrique. L'hygiène dentaire est de première importance et il faut bien sûr contre-indiquer toute drogue à action atropinique ou parasympatholytique. Les médicaments secrétagogues sont d'efficacité inconstante et limitée : le plus utilisé est la pilocarpine (par exemple la teinture de Jaborandi à la dose de 3 fois XX ou 3 fois XXX gouttes par jour). La bromhexine (*Bisolvon*) à la dose de 48 mg/jour est plus efficace que le placebo dans le traitement de la xérophtalmie. L'anétholtrithione (*Sulfarlem S25*) est d'efficacité très inconstante.

### ■ **Traitement des manifestations extraglandulaires**

La polyarthrite est une indication privilégiée des anti-paludéens de synthèse (*Plaquenil* : 2 comprimés 5 jours sur 7, par exemple). L'action du médicament sur le syndrome sec ou sur d'autres manifestations extraglandulaires est discutée. La corticothérapie est parfois indispensable, en cure courte, dans les tuméfactions volumineuses et douloureuses des glandes salivaires principales. Elle est également indiquée au cours des manifestations extraglandulaires graves : vascularite, pneumopathie interstitielle, néphropathie symptomatique. L'efficacité de la corticothérapie dans les manifestations neurologiques centrales est inconstante, quelques observations d'amélioration spectaculaire de myélite, ou de tableau démentiel sous corticoïdes associés ou non à un immunosuppresseur ont été rapportées. Dans les formes sévères de mononévrite multiple liée à une cryoglobulinémie mixte, la corticothérapie peut être associée aux échanges plasmatiques et au traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide). Le traitement immunosuppresseur ne sera cependant utilisé qu'en cas d'absolue nécessité car il augmente le risque de survenue d'un lymphome.

# Syndromes de chevauchement et connectivites indifférenciées

PIERRE-YVES HATRON

- CONNECTIVITE MIXTE OU SYNDROME DE SHARP
- AUTRES SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT

À côté des formes typiques de connectivites, il existe certains tableaux cliniques qu'il est impossible de classer dans un cadre nosologique défini, en raison de l'association de symptômes ou d'atteintes viscérales appartenant à différentes maladies.

Sharp a individualisé en 1972, au sein de ce groupe de patients, une entité qui associe des manifestations du lupus érythémateux disséminé, de la sclérodermie et de la polymyosite, caractérisées sur le plan biologique par des titres élevés d'auto-anticorps antinucléaires de type anti-RNP, et au plan clinique par l'absence ou la rareté d'atteintes viscérales graves. Cette « connectivite mixte » est encore actuellement discutée dans sa nosologie et dans son pronostic, certains n'y voyant qu'une forme clinique particulière de lupus érythémateux ou de sclérodermie.

## ■ CONNECTIVITE MIXTE OU SYNDROME DE SHARP

### ■ *Manifestations cliniques*

Elles sont caractérisées par l'association de trois éléments constants – phénomène de Raynaud, infiltration des doigts, polyarthrite non destructrice –, et de diverses atteintes viscérales de fréquence variable, mais le plus souvent sans gravité :

#### ■ **Phénomène de Raynaud**

Il est souvent inaugural, il peut précéder de plusieurs années les autres manifestations systémiques. L'évolution se fait parfois vers l'acrosclérose.

#### ■ **Infiltration des doigts**

Très caractéristique, évoquant certaines formes de sclérodermies à début œdémateux, elle donne aux doigts un aspect boudiné, en saucisse, qui peut parfois régresser en partie sous traitement.

#### ■ **Polyarthrite**

Souvent peu inflammatoire, elle est de topographie distale et symétrique ; en règle elle ne détruit ni ne déforme les articulations, et elle est sensible aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.



## ► Atteintes viscérales

### ***Myosite***

Elle se limite le plus souvent à des myalgies des muscles proximaux, plus rarement elle peut être responsable d'un déficit musculaire et d'un syndrome biologique de myolyse avec élévation des créatine-phosphokinases.

### ***Manifestations digestives***

Il s'agit dans la plupart des cas d'une atteinte de l'œsophage de type sclérodermique, en général asymptomatique, dépistée par l'étude en radiocinéma ou la manométrie œsophagienne.

### ***Manifestations pulmonaires***

À type de fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, d'évolution lente, elle est également rarement symptomatique, révélée par une image interstitielle du poumon et un trouble de la diffusion de monoxyde de carbone.

### ***Manifestations cardiaques***

Elles sont rares ; il s'agit dans la plupart des cas d'une péricardite.

### ***Manifestations neurologiques***

Leur fréquence est diversement appréciée : comitialité, troubles psychotiques, névralgies trigémინées.

### ***Manifestations rénales***

La rareté des glomérulopathies est l'une des caractéristiques de la connectivite mixte.

### ***Manifestations glandulaires***

La présence d'un syndrome de Gougerot-Sjögren semble particulièrement fréquente.

## ► Signes biologiques

Le syndrome inflammatoire avec élévation de la vitesse de sédimentation et hypergammaglobulinémie est habituel.

La leucopénie est fréquente, l'atteinte des autres lignées exceptionnelle : thrombopénie ou anémie hémolytique auto-immune.

Le complément sérique est normal dans la plupart des cas.

L'élément caractéristique mais non spécifique est la présence d'anticorps anti-nucléaires de type anti-ribonucléoprotéique à taux élevé : suspectée par une morphologie mouchetée de l'immuno-fluorescence, leur spécificité sera confirmée par la détection d'anticorps anti-U RNP.

## ► Problèmes nosologiques, évolution

L'évolution à long terme de cette entité apparaît très variable.

Chez certains patients, aucune complication viscérale grave n'apparaît, la maladie se limitant à la triade symptomatique : phénomène de Raynaud, doigts boulinés, polyarthrite non destructrice. Le nom de connectivite mineure a été proposé par certains.

Chez d'autres, l'évolution se fait vers la survenue progressive de critères de la maladie lupique.

Chez d'autres encore, on voit apparaître une sclérodactylie et les complications viscérales de la sclérodermie. Cette évolution serait fréquente, et il est intéressant de noter que la capillaroscopie détecte dans la plupart des cas de connectivité mixte, des signes de micro-anglopathie organique analogues à ceux de la sclérodermie.

Enfin, la connectivité peut rester réellement intriquée, véritable syndrome de chevauchement, associant des localisations viscérales sévères de différentes connectivites.

Ce polymorphisme évolutif, imprévisible, doit faire nuancer le bon pronostic attribué initialement à cette entité.

## ■ **Traitement**

Ces problèmes nosologiques n'ont qu'une importance relative lorsqu'il s'agit de traiter ces patients, dans la mesure où les indications thérapeutiques sont fonction de la gravité et de l'évolutivité des atteintes viscérales.

Dans le cas d'une connectivité mineure, la polyarthrite répond souvent aux anti-paludéens de synthèse associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans certains cas, toutefois, le recours à une faible corticothérapie est nécessaire. Enfin, le phénomène de Raynaud sera traité par vasodilatateurs.

La survenue de complications viscérales propres à la maladie lupique – neuro-pathie centrale, néphropathie, sérite – justifie la corticothérapie à fortes doses au moment des poussées évolutives.

Aucune thérapeutique n'a fait la preuve de son efficacité dans les formes à évolution sclérodermique.

## ■ AUTRES SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT

D'autres connectivites intriquées réunissant les critères de deux connectivites ont été décrites. En voici quelques exemples :

- Polyarthrite et lupus érythémateux disséminé : dans certaines observations de lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite est destructrice avec un aspect radiologique indiscernable de celui de la polyarthrite rhumatoïde.
- Polyarthrite et polymyosite : l'association d'une polyarthrite et d'une polymyosite réunissant l'ensemble des critères de la maladie apparaît exceptionnelle.
- Sclérodermie et lupus érythémateux : cette association est également exceptionnelle.
- Sclérodermie et polyarthrite rhumatoïde : dans certains cas, la sclérodermie s'associe à une polyarthrite destructrice.
- Sclérodermie et polymyosite.
- Périartérite noueuse et maladie de Horton : association exceptionnelle, caractérisée par l'association d'une artérite giganto-cellulaire des gros troncs artériels et de lésions d'angéite nécrosante des artères de petit et moyen calibres.
- Périartérite noueuse et polymyosite.
- Périartérite noueuse et polyarthrite rhumatoïde : cette association correspond, dans la plupart des cas, à la malignisation de la polyarthrite rhumatoïde.
- Vascularite nécrosante et polychondrite atrophiante.

# Syndrome de Shulman (fasciite avec éosinophilie)

PIERRE-YVES HATRON

- ÉPIDÉMIOLOGIE
- PATHOGÉNIE
- MANIFESTATIONS CLINIQUES
- ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC
- PRONOSTIC
- NOSOLOGIE
- TRAITEMENT

Le syndrome de Shulman ou fasciite avec éosinophilie est une entité anatomo-clinique autonome caractérisée par une infiltration œdémateuse des téguments à début subaigu, une éosinophilie sanguine et une atteinte scléro-inflammatoire des fascias. Bien que de description récente (1974), cette affection ne semble pas exceptionnelle.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

C'est avant tout une maladie de l'adulte de 20 à 60 ans, même si l'enfant est parfois touché. Près d'un tiers des patients ont la cinquantaine et l'on note une discrète prédominance masculine. Le début de la maladie se situe souvent en saison froide, automne ou hiver.

## PATHOGÉNIE

Elle reste totalement méconnue. On incrimine des facteurs dysimmunitaires, allergiques (début de l'affection en saison froide), génétiques et mécaniques (rôle déclenchant de l'effort). Signalons que des lésions anatomopathologiques superposables à celles du syndrome de Shulman, associées à une éosinophilie sanguine, sont signalées au cours du syndrome des huiles frelatées espagnoles et du syndrome myalgie-éosinophilie dû au L-Tryptophane.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'affection débute sur un mode subaigu, parfois brutal. Une fois sur deux est retrouvé un facteur déclenchant et tout particulièrement un effort (sport, effort de la vie courante...) ; ailleurs, c'est une affection intercurrente (pneumopathie, infarctus du myocarde) ou une intervention chirurgicale.

L'état général est bien conservé, tout au plus peut-on noter une fébricule, une asthénie ou un amaigrissement modérés.

La symptomatologie associe des manifestations cutanées, musculaires et articulaires :

- l'infiltration œdémateuse pseudo-sclérodermique (prenant mal le godet) des tissus sous-cutanés, donne au patient une impression de carcan, d'étroitesse de la peau. Sa topographie est grossièrement bilatérale et symétrique, touchant les avant-bras, les jambes, plus rarement les bras, les cuisses, le cou ou le tronc. Le visage, les mains et les pieds sont épargnés. En raison de l'épaississement du fascia, les veines apparaissent parfois en dépression, en « vallée » (figure II.2.22, cahier couleur).
- les algies musculaires, majorées par l'effort, siègent aux zones infiltrées. Une élévation des enzymes musculaires, un tracé électromyographique de type myogène sont possibles.
- l'induration des tissus mous est responsable d'une limitation articulaire, au membre supérieur en particulier. Des arthralgies de type inflammatoire touchent volontiers les grosses articulations. Les arthrites vraies (poignets, genoux) sont plus rares (10 % des cas).

Les manifestations viscérales du syndrome de Shulman restent exceptionnelles :

- manifestations respiratoires : syndrome restrictif, fibrose pulmonaire ;
- manifestations cardiaques : péricardite latente, dépistée par l'échocardiographie ;
- présence d'un phénomène de Raynaud à capillaroscopie normale.

Nombre d'associations pathologiques sont décrites (voir encadré ci-dessous).

*Affections pouvant être associées au syndrome de Shulman*

- Syndrome de Gougerot-Sjögren.
- Maladie de Biermer.
- Maladie de Basedow.
- Thyroïdite de Hashimoto.
- Diabète insulino-dépendant.
- Sarcoidose.
- Syndrome du canal carpien.

## ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

### ► Biologie

La vitesse de sédimentation est modérément élevée. Une hypergammaglobulinémie polyclonale est souvent constatée. Plus rarement est décelée la présence d'un facteur rhumatoïde, d'anticorps anti-nucléaires d'aspect moucheté en immunofluorescence indirecte.

C'est l'éosinophilie qui est le maître-élément biologique. Cette éosinophilie est précoce dans l'évolution de la maladie et quasi constante. Toujours supérieure à 800 éléments par mm<sup>3</sup>, elle peut atteindre des chiffres élevés et être transitoire.

### ► Imagerie

L'IRM permet parfois d'objectiver l'épaississement du fascia.

### ► Anatomopathologie

Elle est indispensable au diagnostic de syndrome de Shulman. La biopsie sera effectuée précocement en zone infiltrée, chirurgicalement ou à l'aiguille, et devra intéresser tous les tissus, depuis l'épiderme jusqu'au muscle. Les lésions observées sont

très particulières au syndrome de Shulman : sous un épiderme normal, le derme profond est le siège d'un important infiltrat inflammatoire et d'une fibrose collagène. Cette sclérose touche le fascia péri musculaire qui est épaissi et peut s'insinuer au niveau des cloisons interfasciculaires des muscles. Les fibres musculaires peuvent être le siège d'une myosite interstitielle. L'éosinophilie tissulaire est inconstante (présente une fois ou deux) et n'est pas spécifique du syndrome de Shulman (voir encadré ci-dessous). L'immunofluorescence directe n'est pas caractéristique.

#### *Étiologies des myosites à éosinophiles*

Parasitoses :

- trichinose,
- cysticercose,
- échinococcose.

Vascularite (périartérite noueuse)

Syndrome hyperéosinophilique

Syndrome de Shulman

Syndrome myalgies-éosinophilie et L-Tryptophane

## PRONOSTIC

Le pronostic du syndrome de Shulman est souvent bon en raison de l'absence habituelle de localisations viscérales et à la condition que le traitement soit administré précocement avant l'installation d'une fibrose irréversible. Ceci doit être nuancé en raison de la survenue possible (une fois sur dix) de complications d'ordre hématologique, parfois sévères (voir encadré ci-dessous).

#### *Complications hématologique du syndrome de Shulman*

Anémie :

- hémolytique auto-immune,
- aplastique.

Purpura thrombopénique idiopathique

Aplasie

Dysmyélopoïèse

Leucémie aiguë (myélomonocytaire)

Maladie de Hodgkin

## NOSOLOGIE

Le syndrome de Shulman doit être considéré comme une entité à part entière. Il se distingue de la sclérodermie systémique par son début aigu (exception faite des sclérodermies à début œdémateux), l'absence de phénomène de Raynaud, la rareté des atteintes viscérales, la présence d'une éosinophilie, des lésions histologiques plus profondément situées, l'efficacité de la corticothérapie. Toutefois, on a signalé la présence de morphées au cours de fasciites avec éosinophilie et de formes de passage entre les deux affections.

## TRAITEMENT

La thérapeutique repose avant tout sur la corticothérapie à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg par jour. En un à deux mois, l'élévation de la vitesse de sédimentation, l'éosinophilie, l'hypergammaglobulinémie puis la symptomatologie subjec-



tive et objective s'amendent, autorisant une décroissance progressive de la corticothérapie. La durée totale du traitement n'est pas codifiée. La disparition de la sclérose est souvent incomplète, les rechutes, isolées ou multiples, sont possibles.

Les autres tentatives thérapeutiques (antimalariques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine) sont d'interprétation délicate en raison de certaines stabilisations et rémissions spontanées. L'intérêt de la cimétidine, qui a donné quelques résultats favorables, reste à apprécier.

## Classification

ÉRIC HACHULLA

La classification des vascularites ne fait pas l'unanimité. La conférence de consensus de Chapen Hill qui associe cliniciens et anatomopathologistes a permis de classer les vascularites selon la taille des vaisseaux concernés (tableau II.3.1). Dans un éditorial publié en même temps que la classification proposée suite à la conférence de Chapel Hill, Lie (anatomopathologiste américain, spécialiste des vascularites) a proposé une classification plus étiologique, tenant compte néanmoins du calibre des vaisseaux concernés (tableau II.3.II).

**Tableau II.3.1** Classification des vascularites selon la nomenclature de Chapel Hill, 1994

|                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Vascularites des vaisseaux de gros calibre<br/>(le terme vaisseaux de gros calibre correspond à l'aorte et ses plus grosses branches de division)</p>                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Artérite à cellules géantes</li> <li>– Artérite de Takayasu</li> </ul>                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division atteignant avec prédilection les branches de la carotide externe.<br/><i>Atteinte fréquente de l'artère temporale. Survient habituellement chez les patients âgés de plus de 50 ans et souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique.</i></li> <li>– Artérite granulomateuse de l'aorte et de ses principales branches de division.<br/><i>Survient habituellement chez des patients âgés de moins de 50 ans.</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
| <p>Vascularites des vaisseaux de moyen calibre<br/>(les vaisseaux de moyen calibre sont les principales artères viscérales (rénales, hépatiques, coronaires et mésentériques))</p>                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Périartérite noueuse</li> <li>– Maladie de Kawasaki</li> </ul>                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vascularite nécrosante des artères de moyen et petit calibres sans glomérulonéphrite ni vascularite des artérioles, capillaires et veinules.</li> <li>– Vascularite intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibres associée à un syndrome lympho-cutanéomuqueux<br/><i>Atteinte fréquente des artères coronaires. Aorte et veines peuvent être atteintes. Survient habituellement chez l'enfant.</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Vascularites des vaisseaux de petit calibre<br/>(Les vaisseaux de petit calibre correspondent aux veinules, capillaires, artérioles et aux artères intraparenchymateuses distales qui se connectent avec les artérioles)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Granulomatose de Wegener</li> <li>– Syndrome de Churg et Strauss</li> <li>– Polyangéite microscopique</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Granulomatose de l'appareil respiratoire associée à une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibres (capillaires, veinules, artérioles, artères).</li> <li>– Glomérulonéphrite nécrosante fréquente.<br/>Granulomatose et infiltration éosinophilique de l'appareil respiratoire associées à une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibres. Asthme et hyperéosinophilie.</li> <li>– Vascularite nécrosante avec peu ou sans dépôts immuns affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Peut atteindre les artères de petit et moyen calibres.<br/>Glomérulonéphrite nécrosante très fréquente. Capillarite pulmonaire fréquemment observée.</li> </ul> |

suite ➤

|  |                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein</li> <li>– Cryoglobulinémie mixte essentielle</li> <li>– Vascularites cutanées leucocytoclasiques</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Vascularite avec dépôts d'IgA affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Atteint typiquement la peau, le tube digestif et le rein (glomérules). Arthralgies et arthrites fréquentes.</li> <li>– Vascularite avec dépôts d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles). Présence d'une cryoglobulinémie. La peau et le rein (glomérules) sont souvent atteints.</li> <li>– Vascularites cutanées leucocytoclasiques isolées sans vascularite systémique ni glomérulonéphrite.</li> </ul> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tableau II.3.II****Classification des vascularites proposée par Lie, 1994****Vascularites primitives***Intéressant les vaisseaux de gros, moyen et petit calibres*

- maladie de Takayasu (aortite primaire ou non spécifique)
- artérite à cellules géantes (maladie de Horton)
- artérite granulomateuse du système nerveux central

*Intéressant surtout les vaisseaux de moyen et de petit calibres*

- périartérite noueuse
- syndrome de Churg et Strauss
- granulomatose de Wegener

*Intéressant surtout les petits vaisseaux*

- polyangéite microscopique
- purpura rhumatoïde
- vascularites leucocytoclasiques cutanées

*Autres vascularites primitives*

- thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger)
- syndrome de Cogan
- syndrome de Kawasaki

**Vascularites secondaires**

- angéites infectieuses
- vascularites des connectivites
- angéites médicamenteuses
- cryoglobulinémie mixte essentielle ou liée au virus de l'hépatite C
- vascularite des affections malignes
- déficits en complément
- vascularite du transplant

**Affections simulant une vascularite**

- coarctation et autres malformations aortiques
- syndrome des antiphospholipides
- embolies de cholestérol
- ergotisme
- neurofibromatose
- embolies du myxome de l'oreillette
- maladie d'Ehlers-Danlos
- calcification artérielle idiopathique

Ces classifications ne tiennent pas compte des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) qui peuvent aider au diagnostic du fait de leur fréquence au cours de la maladie de Wegener, de la micropolyangéite, du syndrome de Churg et Strauss et des glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes. Ces anticorps réagissent avec les antigènes présents dans les granules azurophiles des polynucléaires neutrophiles, ils sont des marqueurs et pourraient être des membres actifs de certaines vascularites. Ces anticorps se détectent par immunofluorescence indirecte, leur spécificité peut être caractérisée par ELISA. Ils peuvent cependant se retrouver aussi dans d'autres pathologies (tableau II.3.III).

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles :  
marqueur et/ou membre actif des vascularites (Selon Noel, 2000)

Tableau II.3.III

|                                                     | ANCA                      | Cibles antigéniques                                                    |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vascularites systémiques :</b>                   |                           |                                                                        |
| Granulomatose de Wegener                            | c-ANCA<br>p-ANCA rare     | PR3 : 75 %<br>MPO : 15 %                                               |
| Polyangéite microscopique                           | c-ANCA<br>p-ANCA          | PR3 : 35 %<br>MPO : 50 %                                               |
| Syndrome de Churg et Strauss                        | c-ANCA<br>p-ANCA          | PR3 : 10 %<br>MPO : 60 %                                               |
| Glomérulonéphrite nécrisante focale sans dépôt d'Ig | c-ANCA<br>p-ANCA          | PR3 : 20 %<br>MPO : 70 %                                               |
| Périartérite noueuse                                | Rare                      |                                                                        |
| Glomérulonéphrite à anticorps anti-MBG              | p-ANCA                    | MPO : 25 %                                                             |
| <b>Maladies rhumatismales auto-immunes</b>          | p-ANCA atypique           | Rarement MPO<br>Parfois lactoferrine, cathepsine G, lysozyme, élastase |
| <b>Maladies inflammatoires du tube digestif :</b>   |                           |                                                                        |
| Rectocolite hémorragique                            | p-ANCA atypique (40-80 %) | Cathepsine G<br>Lactoferrine                                           |
| Maladie de Crohn                                    | p-ANCA atypique rare      | Lysozyme, BPI, autres                                                  |
| <b>Divers :</b>                                     |                           |                                                                        |
| Maladies hépatiques                                 | p-ANCA atypique           | Cathepsine G                                                           |
| Infection par VIH                                   |                           | Actine                                                                 |

PR 3 : protéinase 3, MPO : myéloperoxydase

# Périartérite noueuse et polyangéite microscopique

ÉRIC HACHULLA

- ÉPIDÉMIOLOGIE
- ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES
- CLINIQUE
- SIGNES BIOLOGIQUES
- DIAGNOSTIC
- CAS PARTICULIER DE LA MICROPOLYANGÉITE
- PRONOSTIC ET TRAITEMENT
- TRAITEMENT DE LA PAN EN L'ABSENCE D'ANTIGÈNE HBS
- TRAITEMENT DE LA PAN AVEC VIRUS DE L'HÉPATITE B OU ASSOCIÉE À UN AUTRE VIRUS

La périartérite noueuse (PAN) a été décrite en 1866 par Kussmaul et Maier. Cette vascularite nécrosante touche préférentiellement les artères de petits et moyens calibres, c'est-à-dire les artères à destinée viscérale comme les artères rénales, hépatiques, coronaires, le tronc coeliaque et les vaisseaux mésentériques. Les petites artères correspondent aux artères intraparenchymateuses qui se connectent aux artéioles. C'est la définition actuelle de la PAN dite classique qui veut s'opposer à la PAN dite microscopique ou micropolyangéite dont l'atteinte rénale est particulière, à type de glomérulonéphrite rapidement progressive et qui touche plutôt les petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artéioles). La PAN peut être primitive ou être la conséquence d'une infection par le virus de l'hépatite B (HBV), plus rarement elle peut être associée à un autre agent étiologique.

## ■ ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence annuelle de la PAN se situe autour de 5 à 10/100 000 habitants. La PAN touche de manière égale l'homme et la femme. Tous les âges sont concernés, avec une prédominance entre 40 et 60 ans. Toutes les races sont concernées. Depuis la diffusion de la vaccination contre l'hépatite B, les formes associées à l'HBV sont devenues plus rares, passant de 30 % à moins de 10 %. D'autres facteurs étiologiques ont été incriminés : VIH, cytomégalovirus, parvovirus B19, HTLV1, voire le virus de l'hépatite C.

## ■ ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

La PAN touche les artères de plus de 150 µm, certains neuropathologistes mettent la barre à 120 µm, Guillemin et coll. la situe plutôt au-delà de 70 µm. L'atteinte vasculaire peut concerner différents organes mais le muscle et le nerf sont les sites les plus souvent biopsiés. On distingue deux stades évolutifs :



– À la phase précoce, les lésions sont surtout inflammatoires, avec un infiltrat cellulaire polymorphe touchant l'ensemble des parois artérielles, et nécrose fibrinoïde de la média. L'infiltrat cellulaire est surtout constitué de lymphocytes T CD8 et de macrophages mais des polynucléaires d'aspect leucocytoclasique peuvent entourer les aires de nécrose fibrinoïde. Des éosinophiles sont parfois retrouvés. En immunofluorescence, on peut mettre dans certains cas en évidence des dépôts de complexes immuns ou d'immunoglobulines. La répartition peut être segmentaire, entrecoupée de zones saines ; il existe volontiers des atteintes histologiques d'âge différent.

– À un stade plus tardif, on observe une fibrose cicatricielle qui ne touche que certains secteurs vasculaires, expliquant la constitution de microanévrismes.

Ces caractéristiques anatomopathologiques (thromboses artérielles, microanévrismes susceptibles de se rompre) expliquent les particularités cliniques et évolutives de la PAN.

## CLINIQUE

L'altération de l'état général est souvent précoce et inaugurale de la maladie. La fièvre nue, sans amaigrissement, est possible mais souvent en quelques semaines apparaît un syndrome douloureux articulaire, musculaire ou par neuropathie. Le début peut être d'aspect monoviscéral (rénal, articulaire ou digestif) et rapidement s'enrichir au plan sémiologique en quelques jours ou quelques semaines. Une mononévrite déficitaire peut s'installer du jour au lendemain. Le tableau clinique peut donc être monosymptomatique et isolé ou prendre le masque d'une défaillance polyviscérale. Le tableau ci-dessous résume les principales manifestations cliniques observées au cours de la PAN dite classique.

| Manifestations cliniques de la périartérite noueuse                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Signes généraux<br>– fièvre (60 à 70 %)<br>– amaigrissement (60 à 70 %) | La fièvre peut osciller autour de 38 °C mais peut dépasser les 40 °C, la perte de poids, > 4 kg, peut être isolée au début.                                                                                                                                                                                                                      |
| Neuropathie périphérique<br>(60 à 70 % des cas)                         | L'atteinte neurogène périphérique est souvent précoce voire inaugurale ; il s'agit d'une mononévrite multiple asymétrique, motrice et sensitive, axonale, prédominant aux membres inférieurs mais pouvant toucher les membres supérieurs, plus rarement les nerfs crâniens.                                                                      |
| Atteinte musculaire<br>(50 à 55 % des cas)                              | Les myalgies peuvent être très intenses et s'accompagner de faiblesse musculaire, les CPK sont habituellement normales ; des œdèmes segmentaires musculaires sont possibles.                                                                                                                                                                     |
| Atteinte articulaire<br>(40 à 60 % des cas)                             | Il s'agit d'arthralgies ou d'arthrites asymétriques touchant plus volontiers les grosses articulations des membres inférieurs.                                                                                                                                                                                                                   |
| Signes cutanés<br>(45 à 60 % des cas)                                   | Il peut s'agir d'un purpura vasculaire pétéchial, voire bulleux, le livedo est fréquent (figure II,3.1, cahier couleur), les nodules sous-cutanés sur le trajet artériel sont plus rares mais caractéristiques ; on peut observer des gangrènes digitales (figure II,3.2, cahier couleur).                                                       |
| Atteinte rénale<br>(30 à 40 % des cas)                                  | Il s'agit d'une néphropathie vasculaire donnant des infarctus rénaux, une hypertension artérielle réno-vasculaire ; l'évolution peut se faire vers l'oligoanurie et l'insuffisance rénale nécessitant la dialyse ; c'est dans ces cas que l'artériographie rénale montre la présence de microanévrismes, de sténoses artérielles ou d'infarctus. |

suite ►

|                                             |                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atteintes digestives<br>(30 à 40 % des cas) | Il peut s'agir d'une colite ischémique, d'hémorragies digestives ou d'une perforation digestive.<br>Une localisation appendiculaire ou vésiculaire de la vascularite peut être inaugurale.                     |
| Atteinte cardiaque<br>(20 à 30 % des cas)   | Elle est la conséquence de l'atteinte des artères coronaires ou de l'hypertension maligne.<br>On peut observer des cardiomyopathies dilatées corticosensibles.<br>La péricardite est rare et de bon pronostic. |

D'autres atteintes sont plus rares : orchites non infectieuses, atteintes oculaires, mammaires, utérines, urétérales. L'atteinte pulmonaire est rare, constituée d'infiltrats. Parfois la PAN peut se présenter comme limitée à un seul organe comme l'appendice, la vésicule biliaire, l'intestin, l'utérus ou le testicule. La PAN cutanée est un autre exemple. La glomérulonéphrite extracapillaire et les infiltrats pulmonaires multiples par capillarite sont plus spécifiques de la micropolyangéite.

## SIGNES BIOLOGIQUES

- Le syndrome inflammatoire non spécifique est l'anomalie la plus constante, la VS est supérieure à 60 mm à la première heure dans plus de 80 % des cas avec augmentation de la C-réactive protéine et des autres protéines de l'inflammation. Le syndrome inflammatoire est absent dans moins de 5 % des cas.
- L'hyperleucocytose à neutrophiles s'observe plus d'une fois sur deux. Il peut y avoir une éosinophilie supérieure à  $1\,500/\text{mm}^3$ , l'anémie inflammatoire est fréquente.
- Les ANCA sont rares (< 20 % des cas) et plutôt de type p-ANCA.
- Antigène et anticorps HBs doivent être recherchés systématiquement car ils déterminent la prise en charge thérapeutique. Depuis la large diffusion de la vaccination, la virus de l'hépatite B n'est plus associé à la PAN que dans moins de 10 % des cas.

## DIAGNOSTIC

Dans le contexte clinique rappelé précédemment, les données biologiques apportent une aide d'orientation mais la démarche diagnostique repose sur quatre points :

- **Éliminer une pseudo-PAN** liée à une endocardite infectieuse (faire hémocultures et échographie transoesophagienne à la recherche de végétations valvulaires) ou liée à des embolies de cristaux de cholestérol (il s'agit plus volontiers d'un sujet âgé, vasculaire, ayant bénéficié d'un geste vasculaire ou d'un traitement anticoagulant ; intérêt du fond d'œil à la recherche de cristaux de cholestérol).
- **Électromyogramme (EMG)**. La mononévrite multiple, manifestation classique de la maladie, peut tout à fait être infraclinique et doit être recherchée de manière systématique. Il s'agit d'une atteinte axonale, sensitive et motrice, qui prédomine aux membres inférieurs et peut s'enrichir pour donner un aspect de polynevrite asymétrique. L'EMG a aussi une valeur pronostique.
- **Artériographie**. Elle doit être coéliomésentérique et rénale (figure II.3.3, cahier couleur) : on retrouve des micro-anévrysmes dans 60 % des cas environ, ils sont de taille variable, allant de 1 à 5 mm, voire davantage, plus souvent sacciformes que fusiformes. Le risque est la rupture, à l'origine d'hématomes et

de syndrome douloureux abdominal. Le rein est plus volontiers concerné que les autres territoires. Ces microanévrismes disparaissent avec l'évolution favorable de la maladie. Dans d'autres cas, on observe des oblitérations artérielles, notamment au niveau rénal, à l'origine d'infarctus.

– **Examen histologique.** Il est le seul à apporter un diagnostic de certitude, mais il n'est pas indispensable au diagnostic (voir tableau ci-dessous). La peau, le muscle (surtout le muscle quadriceps), le nerf sural, le rein et le testicule sont les sites les plus accessibles. La biopsie rénale est cependant à éviter, surtout s'il existe des microanévrismes, ce d'autant que l'atteinte vasculaire glomérulaire est plus caractéristique de la micropolyangéite et qu'elle exclurait d'ailleurs le diagnostic de PAN classique. La biopsie musculaire à l'aveugle a une rentabilité de 30 à 50 %. La biopsie nerveuse peut être guidée par l'EMG.

*Critères d'aide au diagnostic de la périartérite noueuse proposés par l'American College of Rheumatology (1990)*

|                                                                                 |                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perte de poids > 4 kg                                                           | Perte d'au moins 4 kg depuis le début des signes cliniques sans rapport avec une modification diététique ou un autre facteur                                      |
| Livedo                                                                          | Lésions cutanées réticulées sur les extrémités ou le torse                                                                                                        |
| Douleurs testiculaires ou sensibilité à la palpation                            | Douleurs testiculaires ou sensibilité à la palpation sans rapport avec un problème infectieux ni traumatique ni aucune autre cause                                |
| Myalgies, fatigabilité musculaire ou douleurs des jambes                        | Myalgies diffuses (à l'exclusion des ceintures scapulaire et pelvienne)                                                                                           |
| Mono- ou polyneuropathie                                                        | Développement d'une mononeuropathie, d'une multinévrite ou d'une polynévrite                                                                                      |
| Pression artérielle diastolique > 90 mm Hg                                      | Apparition d'une hypertension artérielle avec des chiffres diastoliques > 90 mm Hg                                                                                |
| Augmentation de l'urée ou de la créatinine                                      | Augmentation de l'urée > 0,40 g/L (14,3 µmol/L) ou augmentation de la créatinine > 15 mg/L (132 µmol/L), en l'absence de déshydratation ou de syndrome obstructif |
| Virus de l'hépatite B                                                           | Présence de l'antigène HBs ou de l'anticorps HBs dans le sérum                                                                                                    |
| Anomalie artériographique                                                       | Présence d'anévrysme ou d'occlusion des artères viscérales en l'absence d'athérosclérose, de dysplasie fibromusculaire, ou de toute autre cause non inflammatoire |
| Biopsie d'une artère de petit ou de moyen calibres contenant des polynucléaires | Examen histologique révélant la présence de granulocytes et de cellules mononucléées dans la paroi vasculaire                                                     |

*Le diagnostic de PAN peut être retenu si au moins 3 des 10 critères sont présents. La présence de 3 critères ou plus donne une sensibilité diagnostique de 82,2 % et une spécificité de 86,6 %.*

## CAS PARTICULIER DE LA MICROPOLYANGÉITE

La PAN classique s'est « allégée » de la micropolyangéite dans les années 90. Elle se caractérise par une atteinte rénale habituelle (glomérulonéphrite rapidement progressive), par la fréquence des hémorragies alvéolaires, la fréquence

d'anticorps de type p-ANCA, et au plan histologique sa localisation élective sur les petits vaisseaux en l'absence de granulome. Les rechutes, contrairement à la PAN classique, sont fréquentes lors de la diminution du traitement corticoïde.

*Diagnostic de la micropolyangéite*

- Altération de l'état général
- Multinévrite
- Arthralgies
- Atteinte rénale

*Critères de différenciation périartérite noueuse classique et micropolyangéite, selon Lhote et al*

| Critères                                                                                   | PAN classique                                              | Micropolyangéite                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Histologiques</b>                                                                       |                                                            |                                                                                                                                                   |
| - Type de vascularite                                                                      | Nécrose avec infiltrats cellulaires mixtes, granulome rare | Nécrose avec infiltrats cellulaires mixtes, absence de granulome                                                                                  |
| - Type de vaisseaux touchés                                                                | Artères de petit et moyen calibres, parfois artérioles     | Atteinte des petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles)<br><i>Les vaisseaux de petit et moyen calibres sont parfois aussi touchés</i> |
| <b>Distribution et localisation</b>                                                        |                                                            |                                                                                                                                                   |
| • Rein :                                                                                   | Oui                                                        | Non                                                                                                                                               |
| - vascularite rénale avec hypertension réno-vasculaire, infarctus rénal et microanévrismes | Non                                                        | Habituelle                                                                                                                                        |
| - glomérulonéphrite rapidement progressive                                                 | Non                                                        | Oui                                                                                                                                               |
| • Poumon :                                                                                 |                                                            |                                                                                                                                                   |
| - hémorragie pulmonaire neuropathie périphérique                                           | 50-80 %                                                    | 10-20 %                                                                                                                                           |
| <b>Données biologiques</b>                                                                 |                                                            |                                                                                                                                                   |
| - ANCA                                                                                     | Rare (< 20%) plutôt de type p-ANCA                         | Fréquent (50-80 %), type p-ANCA habituellement                                                                                                    |
| - Infection par l'HBV                                                                      | Oui (< 10%)                                                | Non                                                                                                                                               |
| <b>Anomalies angiographiques</b>                                                           |                                                            |                                                                                                                                                   |
| microanévrismes, sténoses                                                                  | Oui (variable)                                             | Non (en principe)                                                                                                                                 |
| Rechute                                                                                    | Rare                                                       | Fréquente                                                                                                                                         |

La distinction PAN classique et micropolyangéite n'apparaît pas dans les critères diagnostiques proposés en 1990 par l'*American College of Rheumatology*.



## PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Depuis l'utilisation dans les années 50 des corticoïdes, le pronostic à 5 ans a totalement changé, passant de 10 % à plus de 50 % de survie dans les années 70. L'adjonction de cyclophosphamide semble apporter un bénéfice en termes de survie à 5 ans, qui dépasse 80 %. Ce bénéfice n'a pas été démontré dans les études prospectives. Guillevin *et al.* ont défini 5 critères de gravité de la PAN directement corrélés au pronostic.

*Index pronostique de sévérité de la périartérite noueuse (classique et microscopique)*

Protéinurie > 1 g/24 h

Insuffisance rénale avec créatininémie > 140  $\mu$ mol/L (15,8 mg/L)

Cardiomyopathie

Atteinte digestive sévère (sauf appendicite ou cholécystite)

Atteinte du système nerveux central

*Chaque critère est crédité d'un coefficient 1 et la somme de ces critères définit l'index de sévérité :*

- Index de sévérité = 0 si aucun des 5 facteurs n'est présent
- Index de sévérité = 1 si un seul facteur est présent
- Index de sévérité = 2 si deux facteurs ou plus sont présents

Lorsque l'index de sévérité est à 0, la mortalité à 5 ans est de 12 % ; lorsque cet index est à 1, la mortalité est de 26 % ; lorsque cet index est  $\geq 2$ , la mortalité à 5 ans est à 46 %. Au cours de la PAN classique, les rechutes sont rares (de l'ordre de 10 % des cas), alors qu'elles sont fréquentes au cours de la micropolyangéite ( $>$  à 5 % des cas).

## TRAITEMENT DE LA PAN EN L'ABSENCE D'ANTIGÈNE HBs

### ■ Corticothérapie

Elle est débutée à fortes doses sous la forme d'un embol de solumédrol de 1 g (ou 15 mg/kg) par jour, répété 3 jours de suite, le relais étant pris par un traitement oral à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant 3 à 4 semaines. En principe, en 3 semaines le syndrome inflammatoire doit être maîtrisé et la CRP normalisée. C'est un des meilleurs marqueurs biologiques d'évolutivité. Ensuite, la corticothérapie est diminuée progressivement pour être arrêtée après 9-12 mois en l'absence de rechute. Lorsque les corticoïdes sont associés aux immunosuppresseurs, la réduction des doses de corticoïdes doit être plus rapide, pour limiter les complications infectieuses. Il est probable que les malades ayant un index de sévérité à 0 puissent être traités par corticoïdes seuls, un traitement immunosuppresseur n'étant alors introduit qu'en cas de rechute ou de corticorésistance. Plusieurs études prospectives coordonnées par Guillevin sont actuellement en cours pour mieux affiner la thérapeutique : dans les formes de bon pronostic initial, afin de déterminer les cas où un immunosuppresseur est indiqué, le moment optimal de sa suppression, le choix de l'immunosuppresseur le mieux toléré (cyclophosphamide ou azathioprine), et dans les formes de mauvais pronostic la durée optimale de traitement de cyclophosphamide (6 ou 12 mois).

## ■ Cyclophosphamide

On tend actuellement à proposer le cyclophosphamide chez les malades ayant un index de sévérité  $\geq 1$ . La voie veineuse, sous la forme de bolus mensuels, semble avoir une morbidité inférieure à la forme orale et permettre une meilleure réponse initiale. Le cyclophosphamide oral peut remplacer la forme IV en cas de non réponse ou de non contrôle de la maladie. La durée du traitement par cyclophosphamide ne doit pas dépasser un an. Les doses de cyclophosphamide employées par voie veineuse doivent être adaptées suivant la fonction rénale et la numération formule, les doses variant de 0,5 g à 2,5 g/perfusion avec un intervalle allant de 1 à 4 semaines (généralement 0,6 g/m<sup>2</sup> mensuel pendant 1 an). Le *Mesna* (2-mercaptoéthanesulfonate sodium) est employé dose pour dose, associé au cyclophosphamide pour limiter la toxicité vésicale. Les principaux effets indésirables du cyclophosphamide sont la cystite hémorragique, la cystite interstitielle voire le cancer de la vessie, l'immunosuppression avec leucopénie et lymphopénie, la ménopause précoce et les hémopathies malignes. Ces effets indésirables à long terme sont directement corrélés à la dose totale de cyclophosphamide administrée. Le risque de pneumocystose lié à l'immunosuppression peut être prévenu par l'utilisation du *Bactrim fort*, 1 comprimé 1 jour/2, et par les aérosols mensuels de *Pentacarinat* ou la *Wellvone*.

## ■ Azathioprine

Des études prospectives sont en cours afin de mieux déterminer la place de l'azathioprine dans le traitement de la PAN : utilisation en relais du cyclophosphamide après 6 mois, utilisation en cas de rechute dans les formes de bon pronostic initial.

## ■ Échanges plasmatiques

Il n'y a pas d'intérêt à employer des échanges plasmatiques dans les PAN non associées au virus de l'hépatite B. Cela peut être un traitement de seconde ligne dans les formes réfractaires au traitement conventionnel.

## ■ Immunoglobulines polyvalentes

Leur place n'est pas clairement définie, quelques publications font état de leur intérêt dans les vascularites avec ANCA (surtout syndrome de Wegener et micro-polyangéite). Une étude prospective doit permettre de mieux préciser leur place dans l'arsenal thérapeutique. Il faut les considérer comme un traitement de seconde ligne dans la PAN réfractaire au traitement classique, surtout si des ANCA sont présents (1 g/kg 2 jours de suite ou 0,5 g/kg/j 4 jours de suite, 6 cures espacées de 4 semaines).

# ■ TRAITEMENT DE LA PAN AVEC VIRUS DE L'HÉPATITE B OU ASSOCIÉE À UN AUTRE VIRUS

Lorsque le virus de l'hépatite B est associé, l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs risque de freiner voire d'empêcher la séroconversion. Les corticoïdes sont pourtant nécessaires pour contrôler la vascularite initiale. Guillemin et coll. ont proposé ces dernières années plusieurs protocoles thérapeutiques



combinant corticothérapie initiale brève puis antivirale avec échanges plasmatiques. La fludarabine fut employée initialement puis l'interféron  $\alpha$ , permettant une survie à 10 ans de plus de 80 % et une séroconversion de plus de 50 % des cas. Si les corticoïdes sont employés seuls, la séroconversion est rare. L'utilisation de la lamivudine est en cours d'évaluation.

# Syndrome de Churg et Strauss

ÉRIC HACHULLA

- DÉFINITION
- ÉPIDÉMIOLOGIE
- ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES
- CLINIQUE
- SIGNES BIOLOGIQUES
- DIAGNOSTIC
- PRONOSTIC ET TRAITEMENT

## ■ DÉFINITION

C'est en 1951 que Churg et Strauss isolent du cadre de la périartérite noueuse une angéite granulomateuse, nécrosante, touchant préférentiellement les artères et les veines de petit calibre, avec histologiquement un infiltrat intrapariétal et périvasculaire riche en polynucléaires éosinophiles, et s'accompagnant habituellement d'un asthme sévère.

Si des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont retrouvés dans environ 60 % des cas (habituellement il s'agit de p-ANCA de type anti-myéloperoxydase), la pathogénie du syndrome de Churg et Strauss reste encore inconnue. On évoque la responsabilité possible d'antigènes inhalés ou de certaines stimulations antigéniques comme les vaccinations ou les cures de désensibilisation.

## ■ ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence exacte du syndrome de Churg et Strauss est difficile à préciser car un bon nombre d'observations sont considérées comme étant des périartérites noueuses compliquées d'asthme. On peut sans doute considérer le syndrome de Churg et Strauss comme étant au moins 5 à 10 fois plus rare que la périartérite noueuse. Il n'y a pas de prédominance de sexe, tous les âges peuvent être concernés avec un pic autour de 40-50 ans.

## ■ ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

L'aspect anatomique est celui d'une angéite nécrosante multisegmentaire touchant les artères et les veines de petit calibre, de diamètre inférieur à 0,5 mm. La paroi est le siège habituel d'un infiltrat à éosinophiles et de granulomes péri- et extravasculaires, constitués de cellules géantes et épithélioïdes. On peut y observer une nécrose fibrinoïde intra- ou transpariétale. La lumière vasculaire est parfois obstruée par un thrombus ou un épaississement des cellules endothéliales.

Ces caractéristiques anatomopathologiques (infiltrat à éosinophiles, granulome périvasculaire à cellules géantes) différencient le syndrome de Churg et Strauss de la périartérite noueuse.

## CLINIQUE

Le syndrome de Churg et Strauss évolue habituellement en trois phases :

- tout d'abord survient un asthme tardif chez un sujet aux antécédents allergiques, en l'absence habituellement d'atopie familiale ;
- puis apparaît une éosinophilie sanguine et tissulaire à l'origine d'une pneumonie chronique à éosinophiles ;
- apparaissent ensuite les signes de vascularite systémique (2 mois à 30 ans après le début de la maladie asthmatique en général, en moyenne 3 ans) accompagnés de signes généraux avec fièvre, amaigrissement et atteinte viscérale extrapulmonaire.

Il existe certains facteurs déclenchants comme un sevrage en corticoïdes, une désensibilisation, une vaccination. Il n'y a pas de relation entre syndrome de Churg et Strauss et infection par le virus de l'hépatite B. Dans certains cas, l'apparition de signes systémiques s'accompagne d'une amélioration de la maladie asthmatique.

### *Principales manifestations cliniques observées dans le syndrome de Churg et Strauss*

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Signes généraux :<br>amaigrissement et fièvre<br>(80 à 100 % des cas) | La survenue chez un asthmatique d'un syndrome fébrile avec altération de l'état général évoque un syndrome de Churg et Strauss.                                                                                                                                                                                                                 |
| – Maladie asthmatique<br>(95 à 100 % des cas)                         | La maladie asthmatique précède dans 95 % des cas les signes de vascularite systémique. L'asthme débute souvent après 30 ans et peut devenir en quelques mois ou quelques années à dyspnée continue ; la corticodépendance peut retarder l'apparition des signes de vascularite. Exceptionnellement, l'asthme est absent au début de la maladie. |
| Neuropathie périphérique<br>(60 à 80 % des cas)                       | L'atteinte neurogène périphérique est souvent précoce ; il s'agit d'une mononévrite multiple, asymétrique, sensitivomotrice, parfois rapidement extensive.                                                                                                                                                                                      |
| Atteinte articulaire<br>(40 à 60 % des cas)                           | Il s'agit plus volontiers d'arthralgies que d'arthrites ; elles s'accompagnent souvent de myalgies.                                                                                                                                                                                                                                             |
| Signes cutanés<br>(40 à 50 % des cas)                                 | Il s'agit souvent d'un purpura vasculaire, parfois de nodules sous-cutanés, livedo, phénomène de Raynaud, ischémie digitale.                                                                                                                                                                                                                    |
| Atteinte rénale<br>(40 à 60 % des cas)                                | L'atteinte rénale est habituellement discrète, se limitant à une protéinurie et/ou à une hématurie microscopique, l'insuffisance rénale est rare, contrairement à la PAN.                                                                                                                                                                       |

suite ➤

Atteinte digestive  
(40 à 60 % des cas)

Les douleurs abdominales sont les signes digestifs les plus fréquemment observés ; la localisation digestive de la vascularite peut entraîner des perforations, des hémorragies, des syndromes occlusifs.

Atteinte cardiaque  
(40 à 60 % des cas)

L'insuffisance cardiaque par atteinte coronaire ou par infiltration inflammatoire du myocarde peut être un mode révélateur de la vascularite ; l'épanchement péricardique est possible.

D'autres atteintes sont plus rares : nasale, de l'oreille moyenne, de la prostate, du système nerveux central, péritonite, polysérite.

## ■ SIGNES BIOLOGIQUES

Le syndrome inflammatoire non spécifique est habituel, l'hyperéosinophilie est un des critères diagnostiques essentiels, elle peut varier de 1 000 à plus de 50 000 éosinophiles/mm<sup>3</sup>. L'association d'un asthme et d'une hyperéosinophilie supérieure à 1 000/mm<sup>3</sup> doit faire évoquer le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss. Une hyper-IgE est observée dans trois quarts des cas. Les ANCA de type p-ANCA avec anticorps antimyéloperoxydase (anti-MPO) sont trouvés dans environ 60 % des cas. Il n'y a pas toujours de corrélation entre la variation du titre des ANCA et l'évolutivité de la vascularite.

## ■ DIAGNOSTIC

Trois critères sont habituellement nécessaires pour porter le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss : un asthme, une hyperéosinophilie > 1 500/mm<sup>3</sup> et des signes de vascularite systémique extrapulmonaires. Des critères d'aide au diagnostic ont été proposés par l'American College of Rheumatology.

*Critères d'aide au diagnostic du syndrome de Churg et Strauss proposés par l'American College of Rheumatology en 1999*

|                            |                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asthme :                   | Histoire clinique de dyspnée expiratoire ou de bronchospasme                                                                                                                                    |
| Hyperéosinophilie :        | Hyperéosinophilie > 10 % du nombre des globules blancs                                                                                                                                          |
| Antécédents d'allergie* :  | Notion d'allergie saisonnière (rhinite allergique) ou d'autres allergies documentées incluant les allergies alimentaires, les allergies de contact, à l'exclusion des allergies médicamenteuses |
| Mono- ou polyneuropathie : | Développement d'une mononeuropathie ou d'une mononeuropathie multiple ou d'une polyneuropathie liée à une vascularite systémique                                                                |
| Infiltrat pulmonaire :     | Infiltrat pulmonaire transitoire ou mobile attribuable à la vascularite systémique (figure II.3.4 et 5).                                                                                        |

suite ➤

Atteinte sinusienne :

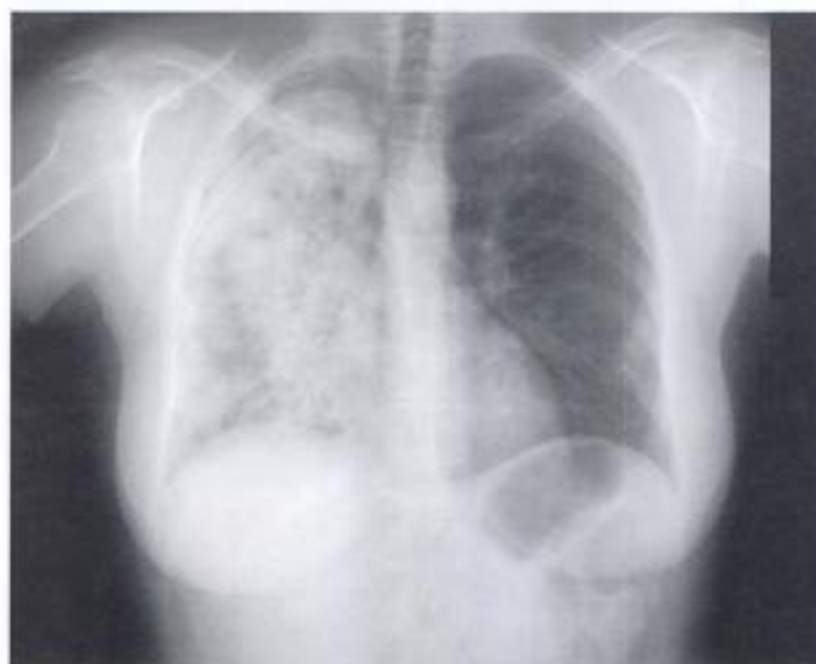
Antécédents d'atteinte sinusienne aiguë ou chronique ou opacification radiologique des sinus.

Éosinophiles extravasculaires :

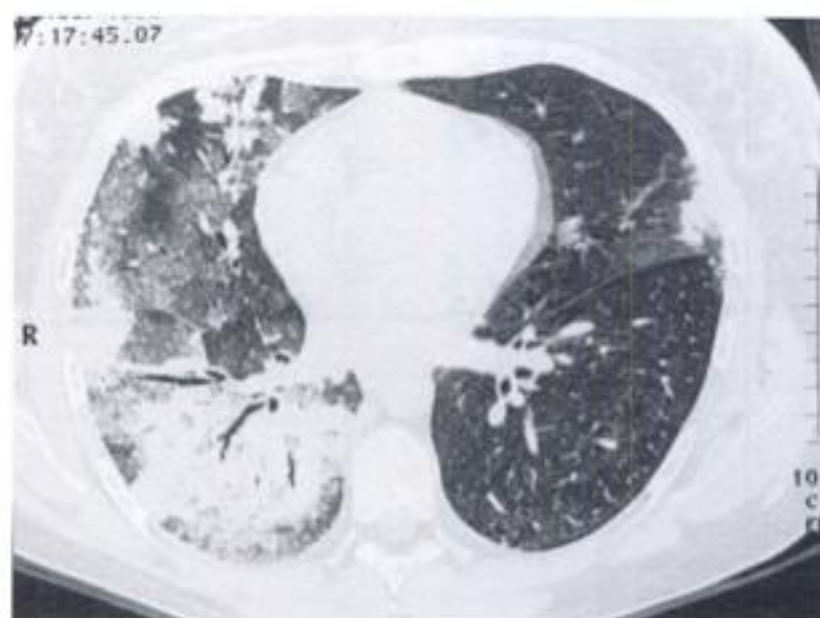
Présence d'éosinophiles de topographie extravasculaire sur une biopsie artérielle, artériolaire ou veinulaire.

\* Les antécédents d'allergie ne sont pas considérés comme un critère diagnostique ; la présence de 4 des 6 autres critères permet de retenir le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 99,7 %.

➤ Fig. II.3.4 ➤



➤ Fig. II.3.5 ➤





## PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Depuis l'utilisation dans les années 50 des corticoïdes, le pronostic de la maladie de Churg et Strauss a été radicalement modifié. Avec l'adjonction des immunosuppresseurs dans les formes sévères, la survie à 5 ans est aujourd'hui supérieure à 80 %. Guillevin et coll. ont défini cinq critères de gravité identiques à la périartérite noueuse et au syndrome de Churg et Strauss, rappelés ci-dessous.

*Index pronostique de sévérité du syndrome de Churg et Strauss  
et de la périartérite noueuse, selon Guillevin et coll. (1996)*

Protéinurie > 1 g/24 h

Insuffisance rénale avec créatininémie > 140 µmol/L (15,8 mg/L)

Cardiomyopathie

Atteinte digestive sévère (sauf appendicite ou cholécystite)

Atteinte du système nerveux central

*Chaque critère est crédité d'un coefficient 1 et la somme de ces critères définit l'index de sévérité :*

*Index de sévérité = 0 si aucun des 5 facteurs n'est présent*

*Index de sévérité = 1 si un seul facteur est présent*

*Index de sévérité = 2 si deux facteurs ou plus sont présents*

On propose habituellement en début de traitement une corticothérapie sous la forme de bolus de méthylprednisolone suivis d'un relais oral à la dose de 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone pendant 3 à 4 semaines. La corticothérapie est ensuite progressivement diminuée et adaptée en fonction de la maladie asthmatique et de la CRP. Des protocoles sont en cours pour déterminer dans les formes de bon pronostic initial les cas où un immunosuppresseur est indiqué, le moment optimal de sa prescription ainsi que le choix de l'immunosuppresseur le mieux toléré (azathioprine ou cyclophosphamide), quand il est nécessaire. Dans les formes de mauvais pronostic, une évaluation est en cours pour préciser la durée nécessaire du traitement par cyclophosphamide.

# Granulomatose de Wegener

ÉRIC HACHULLA

- DÉFINITION
- ÉPIDÉMIOLOGIE
- ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES
- CLINIQUE
- SIGNES BIOLOGIQUES
- DIAGNOSTIC
- PRONOSTIC ET TRAITEMENT

## DÉFINITION

Décrite en 1931 par Klinger, individualisée par Wegener en 1936, la granulomatose de Wegener appartient à la famille des vascularites nécrosantes. Elle est caractérisée par une atteinte ORL et pulmonaire prédominante. L'atteinte rénale en fait la gravité. Elle peut être systémique ou localisée, alors limitée à une atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures. Cette vascularite touche les vaisseaux de petit calibre, veinules, artérioles et capillaires.

La maladie de Wegener est d'origine indéterminée ; cependant, un faisceau d'arguments évoque le rôle possible d'un antigène inhalé pouvant secondairement déclencher une maladie à immuns complexes ou à médiation cellulaire. Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles sont un des éléments responsables de l'atteinte vasculaire.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La granulomatose de Wegener est rare. Sa prévalence apparaît inférieure à 3/100 000 personnes. La maladie s'observe à tout âge, avec un âge moyen de survenue à 40-45 ans. Elle touche plus souvent l'homme (sex-ratio : 1,5), sans prédominance ethnique démontrée.

## ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES

L'image histologique caractéristique de la maladie de Wegener est une vascularite nécrosante et granulomateuse des petites artères et veinules. Le granulome est péri- ou extravasculaire. Les sites biopsiques préférentiels sont le poumon (par biopsie transbronchique, chirurgicale ou par thoracoscopie), les voies aériennes supérieures (sinus, cloison nasale), le rein, le foie, le muscle ou la peau. Les biopsies rénales trouvent des lésions (non spécifiques du Wegener) allant de la glomérulonéphrite segmentaire et focale au stade précoce, à une glomérulonéphrite proliférative extracapillaire diffuse dans les formes sévères. Plus rarement, des granulomes sont trouvés dans l'interstitium rénal. La biopsie rénale, outre une confirmation diagnostique, apporte un élément pronostique, celui-ci étant souvent lié à la sévérité de l'atteinte rénale.

## CLINIQUE

La maladie débute habituellement par une atteinte ORL ou pulmonaire d'aspect infectieux, d'aggravation progressive. Ces manifestations, initialement non spécifiques, finissent par résister au traitement symptomatique antibiotique et s'accompagnent d'une altération progressive de l'état général, avec souvent une fébricule. La symptomatologie ORL, quasi constante, est souvent négligée initialement, ce qui explique le retard diagnostique habituel, allant de quelques mois à quelques années. Parfois, c'est une altération de l'état général isolée qui conduit au diagnostic, plus rarement une insuffisance rénale aiguë peut être inaugurale. Les manifestations cliniques sont rappelées ci-dessous.

### *Principales manifestations cliniques de la maladie de Wegener*

#### **Type d'atteinte (fréquence)**

#### **Manifestations cliniques**

##### **Atteinte ORL** (80-100 % des cas)

Obstruction nasale  
Rhinoorrhée chronique, croûteuse et sanglante  
Ulcérations nasales, pharyngées, buccales  
Sinusite frontale, ethmoïdale, sphénoïdale :  
de la sinusite banale à la sinusite extensive  
avec destruction osseuse (figure 11.3.6),  
Perforation de la cloison nasale pouvant conduire à  
un affaissement de l'ensellure nasale (nez en « pied  
de marmite »), (figure 11.3.7, cahier couleur)  
Lésions trachéales : sténose sous-glottique  
Hyperplasie gingivale  
Otalgies, otorrhée, otite muqueuse séreuse

##### **Atteinte pulmonaire** (80-100 % des cas)

Toux, dyspnée, hémoptysie  
Nodules et infiltrats parenchymateux volontiers  
excavés, multiples, bilatéraux (figure 11.3.8)  
Épanchements pleuraux  
Hémorragies alvéolaires  
Sténoses bronchiques

##### **Atteinte rénale** (70-80 % des cas)

Les anomalies du sédiment urinaire (hématurie,  
protéinurie) sont fréquentes et parfois  
de découverte fortuite.  
L'atteinte rénale peut d'emblée dominer le tableau,  
avec une insuffisance rénale rapidement progressive  
qui signe l'évolutivité de la maladie.

##### **Atteinte ophtalmologique** (40-50 % des cas)

Épisclérite, kératite, conjonctivite, uvéite  
Névrite optique, vascularite rétinienne  
Pseudotumeur de l'orbite sur granulome périoculaire  
Exophtalmie

##### **Atteinte cutanée** (40-50 % des cas)

Purpura vasculaire infiltré, ulcérations,  
nodules sous-cutanés, papules, vésicules  
(face, poignet, coude)  
Livedo  
Nécroses cutanées sur thrombose vasculaire  
Les biopsies de peau révèlent une vascularite  
leucocytoclasique  
Les biopsies de nodule peuvent retrouver  
un granulome.

suite ►

**Atteinte neurologique**  
(20 % des cas)**périphérique :**

- multinévrite
- polynévrite
- envahissement des nerfs crâniens par contiguïté d'un granulome

**centrale :**

- hémorragies cérébro-méningées
- AVC ischémique
- thrombophlébite

**Atteinte articulaire**  
(30 à 80 %)

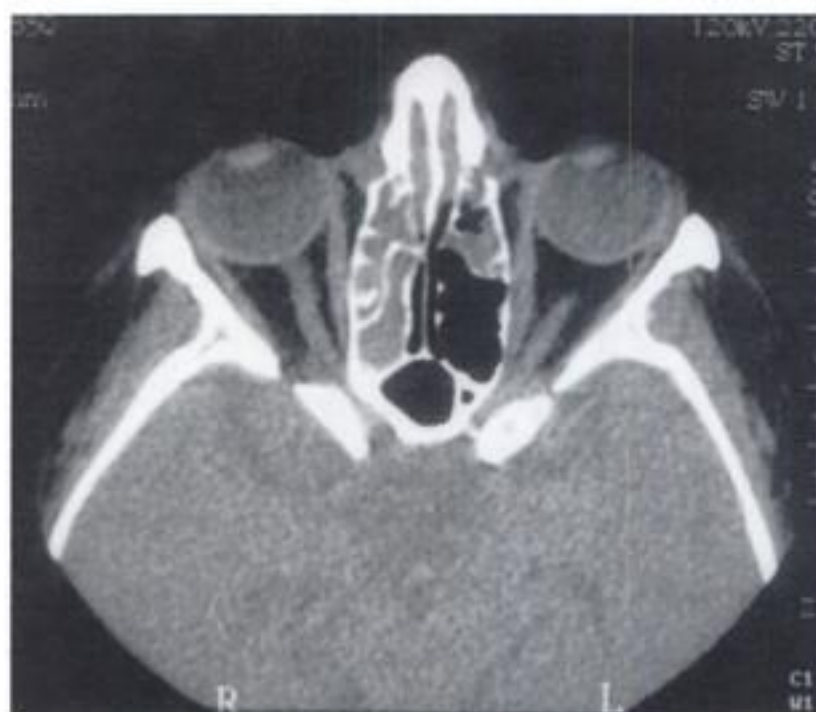
Arthralgies, voire polyarthrite non érosive et non déformante, touchant les petites et grosses articulations

**Atteinte cardiaque**  
(10 %)

Péricardite aiguë ou chronique, nécrose myocardique, troubles du rythme ou de la conduction signent en général un stade évolué de l'affection

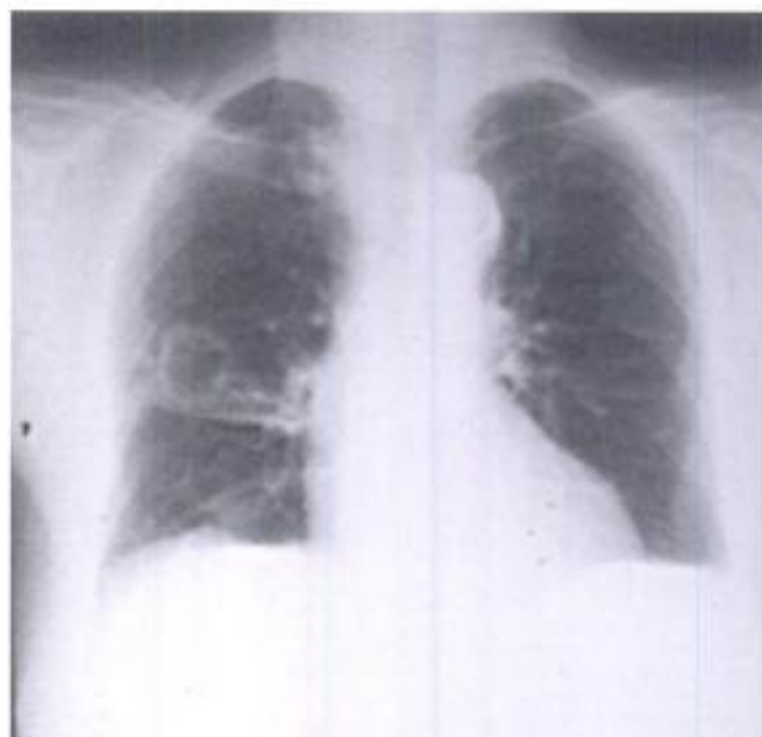
D'autres atteintes sont plus rares : sténoses urétérales uni- ou bilatérales, orchite, prostatite, épididymite, ulcérations rectales, coliques ou du grêle, hémorragie digestive, voire perforation digestive, myosite.

► Fig. II.3.6 ►





► Fig. II.3.8 ►



## ■ SIGNES BIOLOGIQUES

### ■ ANCA

La mise en évidence d'auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est actuellement une aide précieuse au diagnostic de maladie de Wegener. Ces auto-anticorps sont dépistés en immunofluorescence, leur spécificité antigénique est ensuite définie par une méthode Elisa. Deux types d'ANCA sont retrouvés : les ANCA à fluorescence cytoplasmique diffuse (c-ANCA) dirigés habituellement contre la protéinase 3 (PR3) et les ANCA à fluorescence périnucléaire (p-ANCA) habituellement dirigés contre la myéloperoxydase (anti-MPO).

La granulomatose de Wegener est surtout associée aux c-ANCA, parfois à des p-ANCA. La sensibilité de la recherche d'ANCA varie de 32 % dans les formes localisées à 96 % dans les formes systémiques (avec une spécificité de 85 à 99 % selon les études).

La recherche des ANCA, outre un élément clé du diagnostic, est un élément de surveillance ; il existe un certain parallélisme entre l'activité de la maladie et le taux des ANCA, ceux-ci se négativant volontiers au cours des rémissions. Leur réapparition peut précéder une rechute de plusieurs semaines ou mois et incite à une surveillance clinique rapprochée.

### ■ Syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire franc existe dans 80 à 100 % des cas (augmentation de la VS, de la CRP parfois au-delà de 200 mg/L). On observe en outre une élévation non spécifique des protéines de l'inflammation (fibrinogène, haptoglobine, hyper- $\alpha_2$ -globulinémie...).



## ■ **Anomalies de la numération formule**

La numération formule sanguine montre habituellement une anémie normochrome normocytaire de type inflammatoire, une hyperleucocytose portant sur les polynucléaires neutrophiles, l'hyperéosinophilie étant rare, retrouvée dans moins de 10 % des cas.

## ■ **Signes rénaux**

Les anomalies du sédiment urinaire (hématurie, protéinurie) sont de découverte fortuite, ou s'intègrent dans un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive avec altération rapide de la fonction rénale.

# DIAGNOSTIC

## ■ **Recherche des ANCA**

Devant une symptomatologie ORL traînante ou pulmonaire d'allure infectieuse, résistante à un traitement antibiotique bien conduit, la mise en évidence d'ANCA, et plus particulièrement de c-ANCA de type anti-PR3, est un argument de poids en faveur du diagnostic de maladie de Wegener.

## ■ **Bandelette urinaire et culot urinaire**

L'atteinte rénale fait le pronostic de la maladie de Wegener, l'hématurie peut être isolée.

## ■ **Examen histologique**

Il est le seul à apporter un diagnostic de certitude mais il n'est pas indispensable au diagnostic (voir ci-dessous).

*Critères d'aide au diagnostic de la granulomatose de Wegener  
proposés par l'American College of Rheumatology (1990)*

|                                          |                                                           |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Inflammation orale ou nasale             | Ulcères buccaux ou écoulement nasal sanglant ou purulent. |
| Anomalies radiologiques pulmonaires      | Nodules, infiltrats fixes, excavations.                   |
| Anomalie du sédiment urinaire            | Hématurie microscopique ou cylindres hématiques.          |
| Inflammation granulomateuse à la biopsie | Granulome vasculaire, périvasculaire ou extravasculaire.  |

*La présence d'au moins deux critères apporte une sensibilité diagnostique de 88,2 % et une spécificité de 92 %.*

## ► **Un diagnostic différentiel : le granulome malin centrofacial**

Dans les formes ORL localisées, la découverte d'un granulome à la biopsie d'une lésion ulcérée des fosses nasales n'affirme pas le diagnostic de maladie de Wegener. Le granulome malin centrofacial est un processus inflammatoire destructif qui ne s'accompagne ni d'atteinte rénale ni d'atteinte pulmonaire. On ne retrouve pas d'ANCA mais ceux-ci sont rares dans les formes ORL localisées de maladie de Wegener. On considère actuellement le granulome malin centrofacial comme un lymphome T.

En l'absence de confirmation histologique, lorsque le tableau clinique est systémique, il n'est pas toujours facile de classer la vascularite, ce d'autant que les atteintes ORL, pulmonaires et rénales peuvent s'observer au cours de la micropolyangéite, voire au cours de la PAN classique. La découverte de c-ANCA peut être un élément décisionnel important. Distinguer la maladie de Wegener des autres vascularites systémiques est un élément important car la maladie de Wegener ne guérira pas sans traitement immunosuppresseur associé à la corticothérapie.

## ► PRONOSTIC ET TRAITEMENT

L'évolution spontanée de la maladie de Wegener est dramatique, aboutissant à la mort en quelques mois. Ce pronostic a été transformé par l'utilisation des immunosuppresseurs ; avec notamment le cyclophosphamide (traitement de référence), la survie à 1 an est supérieure à 80 %. L'évolution est caractérisée par la fréquence des rechutes, survenant chez près de 30 % des patients, parfois très tardive après l'obtention d'une rémission complète ou plus précoce-ment lors de la réduction des traitements.

Les manifestations cliniques de ces rechutes peuvent être identiques à celles ayant conduit initialement au diagnostic ou peuvent toucher un appareil initialement respecté, et sont parfois difficiles à distinguer des complications, notamment infectieuses, liées à l'utilisation des immunosuppresseurs. Dans d'autres cas, la rechute n'est que biologique, marquée par l'augmentation isolée des marqueurs biologiques inflammatoires.

### ► **Corticothérapie**

Elle est débutée à fortes doses dans les formes sévères, volontiers sous forme d'embols de solumédrol de 1 g (15 mg/kg) 3 jours de suite, relayés par voie orale à la posologie d'1 mg/kg/j d'équivalent prednisone pendant 3 à 4 semaines. La surveillance initiale, outre la rémission de la symptomatologie clinique, repose sur la surveillance rapprochée des paramètres inflammatoires, notamment de la CRP qui doit être maîtrisée au terme de ce traitement d'attaque. Au terme de celui-ci, la corticothérapie est très progressivement réduite, modulée suivant la réponse clinique. Certains protocoles proposent un traitement d'attaque de 8 jours, puis une diminution rapide des doses jusqu'à 10 mg d'équivalent prednisone.

### ► **Cyclophosphamide**

Il peut être administré :

– soit par voie orale à une posologie quotidienne de 2 mg/kg et par jour, adaptée à la tolérance hématologique (surveillance régulière de la numération formule sanguine, notamment de la polynucléose neutrophile) ;

– soit par voie intraveineuse, à raison de bolus à la posologie de 0,5 à 1 g/m<sup>2</sup> de surface corporelle, délivrés toutes les 2 à 4 semaines selon la gravité clinique et la tolérance hématologique. Les bolus de cyclophosphamide nécessitent la réalisation d'une hydratation préalable, et l'adjonction au moment de la cure de *Mesna* (2 mercapto-éthané-sulfonate-sodium) afin de limiter la toxicité vésicale du cyclophosphamide. Le port de casque réfrigérant limite le risque d'alopécie. L'emploi d'antiémétiques (*Zofren*, *Kytril*...) améliore la tolérance digestive.

## ■ **Azathioprine**

L'azathioprine n'est pas utilisé en traitement d'attaque de la maladie de Wegener mais peut être proposé en relais du cyclophosphamide 6 mois à 1 an après l'obtention de la rémission. Des études prospectives sont en cours.

## ■ **Méthotrexate**

Des protocoles actuels tentent de préciser la place du méthotrexate dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Wegener, soit en relais du cyclophosphamide, soit en première intention dans des formes localisées.

## ■ **Échanges plasmatiques**

Des échanges plasmatiques ont été proposés dans les formes aiguës sévères, notamment rénales, ou dans les formes réfractaires au traitement conventionnel. C'est actuellement un traitement de seconde ligne dans les formes réfractaires.

## ■ **Cotrimoxazole (*Bactrim*)**

Son efficacité est liée soit à son action antibactérienne, soit à un effet immuno-modulateur. Il a été proposé dans le traitement de certaines formes localisées et pour la prévention des rechutes. Le cotrimoxazole est habituellement associé au traitement par cyclophosphamide en prophylaxie primaire de la survenue de pneumocystose pulmonaire (*Bactrim* forte 1 cp. 1 jour/2).

## ■ ***Bactroban* (antistaphylococcique, pommade)**

Il est également indiqué, à raison de 3 applications intranasales par semaine, en vue d'éradiquer le portage chronique du staphylocoque doré, portage incriminé dans la survenue des rechutes.

## ■ **Immunoglobulines polyvalentes**

Leur efficacité est en cours d'évaluation dans les vascularites à ANCA. Il s'agit pour l'instant d'un traitement de seconde ligne dans les formes récidivantes ou réfractaires.

### *Maladie de Wegener*

Otite chronique ou sinusite chronique  
Infiltrats pulmonaires

Hématurie  
ANCA

# Vascularites d'hypersensibilité leucocytoclasiques

ÉRIC HACHULLA

- DÉFINITION
- VASCULARITE D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE, INFECTIEUSE OU TOXIQUE
- PURPURA DES CRYOGLOBULINÉMIES
- PURPURA HYPERGLOBULINÉMIQUE DE WALDENSTRÖM
- PURPURA DES CANCERS
- PURPURA DES CONNECTIVITES
- PURPURA DES VASCULARITES SYSTÉMIQUES
- TRAITEMENT

## ■ DÉFINITION

Sous le terme de vascularite d'hypersensibilité, on entend habituellement les vascularites d'origine infectieuse ou médicamenteuse, mais certains auteurs y regroupent l'ensemble des vascularites localisées aux capillaires, artérioles et veinules, liées à une exposition antigénique à l'origine de dépôts de complexes immuns. Elles ont surtout une expression cutanée. On trouve à la biopsie de peau une vascularite leucocytoclasique des vaisseaux du derme superficiel et moyen, touchant les artérioles, les capillaires et les veinules. La leucocytodasie correspond à un infiltrat périvasculaire de polynucléaires neutrophiles, parfois en pycnose (condensation de la chromatine) ou en caryorexie (éclatement du noyau cellulaire). Après quelques jours, l'infiltrat lymphocytaire est prédominant, la nécrose fibrinoïde de la paroi est fréquemment observée. Il peut à un stade initial y avoir des dépôts sous-endothéliaux d'immunoglobulines ou de complément. La vascularite peut être lymphocytaire.

## ■ VASCULARITE D'HYPERSENSIBILITÉ MÉDICAMENTEUSE, INFECTIEUSE OU TOXIQUE

La présentation clinique est habituellement cutanée, faite d'un purpura vasculaire aigu, pétéchial, parfois vésiculeux, parfois nécrotique et ulcéré. Il peut y avoir des lésions maculopapuleuses d'accompagnement, une réaction urticarienne.

- Les signes cutanés surviennent 7 à 10 jours après le contact antigénique, les lésions sont habituellement toutes du même âge et disparaissent en quelques semaines si le facteur déclenchant est supprimé.
- Les manifestations extracutanées sont rares : fièvre, arthralgies ou arthrite, myalgies, exceptionnellement hématurie microscopique ou protéinurie, atteinte cardiaque ou pulmonaire, hépatique, neurogène phérophérique.
- L'éosinophilie est rare, de même l'hypocomplémentémie.



*Critères de classification des vascularites d'hypersensibilité (Arthritis Rheum 1990)*

1. Âge > 16 ans au début de la maladie
  2. Prise médicamenteuse déclenchante
  3. Purpura infiltré de type vasculaire
  4. Éruption maculopapuleuse en relief
  5. Biopsie : polynucléaires péri- ou extravasculaires
- Au moins 3 critères sont nécessaires au diagnostic (critères discutables car il est souvent impossible de savoir si une prise médicamenteuse a été déclenchante)*

La liste étiologique des facteurs infectieux, médicamenteux et toxiques en cause est longue.

*Principales causes des vascularites d'hypersensibilité***Agents infectieux**

Bactéries : streptocoques, staphylocoques, méningocoques, gonocoques, haemophilus...  
 Mycobactéries  
 Virus : hépatites A, B et C, MNI, CMV, VIH, parvovirus B19...  
 Parasites : paludisme...

**Médicaments et toxiques**

AINS  
 $\beta$ -lactamines, sulfamides  
 allopurinol  
 hydantoïne  
 aspirine  
 thiazidiques  
 sels d'or  
 iode et iodure de potassium, phénothiazine, vaccination...  
 $\alpha$ -métyldopa  
 chimiothérapie : azathioprine, méthotrexate, busulphan, hydroxyurée  
 toxiques : insecticides, désherbants, dérivés du pétrole

Liste non exhaustive.

L'aspect leucocytoclasique est inconstant, la vascularite peut être lymphocytaire.

## PURPURA DES CRYOGLOBULINÉMIES

– Les cryoglobulinémies sont souvent asymptomatiques. Dans les formes à composant monoclonal, la précipitation intravasculaire au froid peut provoquer un phénomène de Raynaud, voire des nécroses digitales par un mécanisme de thrombose (figure 11.3.9, cahier couleur). Au cours des cryoglobulinémies mixtes, le dépôt des complexes immuns dans les vaisseaux provoque une vascularite touchant les artéioles, les capillaires et les veinules.

– Le purpura vasculaire est le signe le plus constant, il s'observe dans 90 à 100 % des cas. La vascularite est rarement d'expression cutanée isolée (figure 11.3.10, cahier couleur).

– À la classique triade purpura-arthralgies-asthénie, peuvent s'associer une polyneuropathie axonale, une atteinte rénale ou hépatique, voire cardiaque. Les cryoglobulinémies peuvent être essentielles ou secondaires.

– Les connectivites, les hémopathies et les infections constituent les trois causes secondaires les plus fréquentes. Le cadre des cryoglobulinémies essentielles s'est considérablement réduit ces dernières années, depuis l'individualisation et la recherche du virus l'hépatite C. La survenue d'une vascularite nécrosante au cours d'une infection chronique par le virus C reste cependant un événement rare (moins de 5 % des cas), tardif (souvent plus



de 10 ans après la contamination), et presque toujours rapportée à une cryoglobulinémie de type II.

– La corticothérapie n'est pas nécessaire lorsque le purpura est isolé. En cas de neuropathie déficitaire, d'atteinte rénale ou viscérale grave, on peut être amené à utiliser, à des degrés divers selon la gravité clinique, les corticoïdes, le cyclophosphamide ou les plasmapharèses. L'interféron  $\alpha$  est réservé aux vascularites systémiques qui accompagnent le virus de l'hépatite C. Lorsque la cryoglobulinémie est secondaire, le traitement étiologique permet souvent la disparition de la vascularite.

#### *Étiologies des cryoglobulinémies*

##### **Cryoglobulinémies essentielles : type III**

Syndromes lymphoprolifératifs : type I ou II

Leucémie lymphoïde chronique

Lymphomes non hodgkiniens

Dysglobulinémies malignes (myélome et maladie de Waldenström)

Sarcomes immunoblastiques

##### **Maladies infectieuses : type III, souvent transitoires**

###### **• Virales :**

- mononucléose infectieuse, infection par le VIH
- infections à cytomégalo virus, parvovirus B19
- hépatite virale B, C (parfois type II)

###### **• Bactériennes :**

- endocardite d'Osler
- shunt artérioveineux infecté
- glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique
- lèpre lépromateuse
- infections à Chlamydiae
- maladie de Lyme
- syphilis

###### **• Fongiques**

###### **• Parasitaires :**

- toxoplasmose
- kala-azar
- malaria

##### **Maladies auto-immunes : type III, parfois type II**

Collagénoses : lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie...

Hépatopathies chroniques : cirrhose biliaire primitive, hépatites chroniques auto-immunes

Thyroidites, sarcoidose, pemphigus, fibrose pulmonaire, maladie de Behçet

##### **Cancers solides : type III**

- **Type I** (25 %), un seul composant monoclonal : le plus souvent IgM, parfois IgG, rarement IgA
- **Type II** (25 %), mixte : un composant monoclonal IgM doué d'une activité anti-IgG (facteur rhumatoïde monoclonal), l'autre composant est habituellement IgG polyclonal
- **Type III** (50 %), mixte : les deux composants sont polyclonaux et ont souvent une activité de facteur rhumatoïde

## PURPURA HYPERGLOBULINÉMIQUE DE WALDENSTRÖM

– Le purpura hyperglobulinémique est une entité ancienne, actuellement démembrée, l'essentiel étant de trouver la cause de l'hypergammaglobulinémie. Il se caractérise par l'existence de complexes IgG anti-IgG ou plus rarement IgA

anti-IgA non cryoprécipitants, parfois retrouvés dans la paroi vasculaire. L'hyperglobulinémie sérique est d'importance variable et non constante.

– Le purpura, qui touche plus souvent la femme jeune, évolue par poussées de fréquence très variable, parfois une à deux fois par an, parfois successives et pouvant durer plusieurs mois.

– Il peut s'étendre au dos et à l'abdomen et aux membres supérieurs, et peut être accompagné d'urticaire, de livedo, d'arthralgies ou d'arthrites, de myalgies, d'un phénomène de Raynaud.

– Une fois sur quatre il est lié à un syndrome de Gougerot-Sjögren, plus rarement à une cirrhose, à une sarcoïdose, à une hépatite chronique active, à une thyroïdite auto-immune, une fibrose interstitielle, voire un thymome. Il peut aussi accompagner la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, et peut précéder un syndrome lymphoprolifératif.

## PURPURA DES CANCERS

– Un purpura vasculaire peut précéder l'apparition d'un cancer (hémopathies surtout) ou l'accompagner. Il est parfois l'expression d'une cryoglobulinémie. Le purpura satellite d'une hémopathie peut disparaître alors que l'hémopathie continue d'évoluer. Dans d'autres cas, la vascularite est réellement paranéoplasique.

– On trouve à la biopsie un aspect leucocytoclasique ou plus souvent lymphocytaire, fait de T lymphocytes polyclonaux. Dans la leucémie à tricholeucocytes, on a parfois un infiltrat pariétal de cellules chevelues spécifiques.

– D'autres hémopathies peuvent s'accompagner de vascularite : myélome, lymphome, syndrome myélodysplasique ou lymphadénopathie angio-immunoblastique. Plus rarement, il s'agit d'un cancer solide : côlon, bronches, prostate ou foie.

## PURPURA DES CONNECTIVITES

Toutes les connectivites peuvent se compliquer de vascularite cutanée et parfois de purpura nécrotique. Une cryoglobulinémie d'accompagnement est inconsistante. Un purpura vasculaire qui survient au cours de la polyarthrite rhumatoïde peut être lié à un syndrome de Gougerot-Sjögren associé ou être le témoin d'une vascularite rhumatoïde. Le purpura peut aussi s'observer dans le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sharp, la cirrhose biliaire primitive ou d'autres hépatopathies auto-immunes, la polychondrite atrophique, la rectocolite hémorragique, les dermatopolymyosites et les anémies hémolytiques auto-immunes.

## PURPURA DES VASCULARITES SYSTÉMIQUES

Le purpura vasculaire témoigne d'une atteinte des petits vaisseaux du derme (capillaires, atérioroles et veinules). L'atteinte de vaisseaux inférieurs à 150 microns est habituelle au cours de la polyangéite microscopique, de la granulomatose de Wegener et du syndrome de Churg et Strauss. Le purpura vasculaire peut accompagner ces affections. Dans la périartérite noueuse classique, l'atteinte microcirculatoire est inhabituelle, le purpura y est parfois néanmoins présent, notamment en cas de cryoglobulinémie associée. La maladie de Horton

et la maladie de Takayasu qui touchent les vaisseaux de grand et moyen calibres ne s'accompagnent pas de purpura vasculaire.

## TRAITEMENT

Le traitement étiologique de la vascularite d'hypersensibilité constitue la base même du traitement. L'évolution peut être spontanément favorable après éviction de l'antigène en cause (médicament ou toxique). Il n'y a pas d'indication des corticoïdes en cas d'atteinte cutanée isolée. Même dans les formes avec nécrose cutanée, l'évolution se fait souvent sans séquelle, laissant rarement des cicatrices pigmentées.

- Le repos au lit suffit souvent pour soulager rapidement les formes aiguës ou évoluant par poussées.
- Les antalgiques ou les AINS peuvent soulager les formes douloureuses articulaires ou musculaires.
- Dans les formes cutanées isolées, la corticothérapie est souvent inefficace, les antipaludéens de synthèse, la colchicine ou la dapsone peuvent être utiles dans les formes à rechutes.
- Les purpuras avec atteinte viscérale justifient d'un traitement corticoïde par voie générale, voire des immunosuppresseurs. Dans certaines formes corticodépendantes, les immunoglobulines polyvalentes peuvent permettre une épargne cortisonique.

# Purpura rhumatoïde

ÉRIC HACHULLA

- MANIFESTATIONS CLINIQUES
- EXAMENS COMPLÉMENTAIRES
- ÉVOLUTION
- TRAITEMENT

Le purpura rhumatoïde est une maladie qui concerne d'abord l'enfant. Toutefois, l'examen en immunofluorescence systématique des biopsies cutanées et des biopsies rénales (dépôts d'IgA) au cours des vascularites des vaisseaux de petit calibre montre que la fréquence de l'affection chez l'adulte est probablement sous-estimée.

La maladie survient volontiers dans les semaines qui suivent une infection des voies aériennes supérieures, et la responsabilité du streptocoque a été évoquée dans certaines observations.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

- Manifestations cutanées : il s'agit d'un purpura vasculaire typique, très influencé par l'orthostatisme, parfois associé à d'autres lésions cutanées. La découverte de dépôts d'immunoglobulines A au sein des lésions d'angéite leucocytoclasique est très évocatrice du purpura rhumatoïde.
- Manifestations articulaires : les arthralgies ou arthrites siègent plus volontiers aux grosses articulations des membres inférieurs ou des membres supérieurs et prennent parfois un caractère migrateur. Il n'y a jamais de destruction articulaire.
- Manifestations abdominales : de toutes localisations et de toutes intensités, elles sont fréquentes et constituent un critère diagnostique (voir tableau). La localisation digestive de l'angéite peut être source de complications graves : hémorragies digestives occultes, mélénas ou hématomèses, invaginations intestinales, plus rarement perforations.

*Critères diagnostiques du purpura rhumatoïde selon l'American College of Rheumatology*

1. Purpura vasculaire
  2. Âge < 20 ans au début de la maladie
  3. Atteinte abdominale : douleurs diffuses aggravées par les repas, ischémie du grêle avec habituellement diarrhée hémorragique
  4. Biopsie : polynucléaires dans la paroi des artérioles et des veinules
- Au moins 2 critères sont nécessaires au diagnostic*

- Manifestations rénales : la néphropathie glomérulaire est l'autre complication viscérale grave de la maladie. On peut schématiquement distinguer deux types de néphropathies : la néphropathie glomérulaire à dépôts mésangiaux d'IgA qui se manifeste par une hématurie microscopique ou macroscopique, parfois associée à une protéinurie et dont le pronostic est bon et l'évolution le plus souvent favorable spontanément ; la néphropathie glomérulaire proliférative extracapillaire, dont la gravité est fonction du caractère segmentaire et focal ou diffus des



lésions. En cas de glomérulonéphrite diffuse à croissants épithéliaux, le tableau clinique est celui d'une glomérulonéphrite maligne rapidement progressive.

*Manifestations cliniques au cours du purpura rhumatoïde de l'enfant*

|                               |                       |
|-------------------------------|-----------------------|
| Purpura                       | 100 %                 |
| Arthrite(s)                   | 82 %                  |
| Douleurs abdominales          | 63 %                  |
| Hémorragie gastro-intestinale | 33 %                  |
| – occulte                     | 23 %                  |
| – extériorisée                | 10 %                  |
| Atteinte rénale               | 40 %                  |
| – hématurie                   | 40 %                  |
| – hématurie macroscopique     | 7 %                   |
| – protéinurie                 | 25 %                  |
| – syndrome néphrotique        | 3 %                   |
| Divers                        |                       |
| – orchite                     | 5 % (9 % des garçons) |
| – convulsions                 | 2 %                   |
| – obstruction duodénale       | 1 %                   |
| Récurrence des symptômes      | 33 %                  |

## EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ■ **Signes biologiques**

Une hyperleucocytose modérée et un syndrome inflammatoire avec élévation de la vitesse de sédimentation et des protéines de l'inflammation sont habituels. L'élévation souvent modérée des IgA est rare mais très évocatrice. Les ANCA sont négatifs.

### ■ **Histologie**

La biopsie du purpura confirme le diagnostic de vascularite des petits vaisseaux avec un aspect leucocytoclasique ou à polynucléaires, et en immunofluorescence, sur des lésions fraîches, des dépôts d'IgA tout à fait caractéristiques.

### ■ **Scanner abdominopelvien et autres explorations digestives**

Il est utile lorsque le syndrome abdominal est sévère. L'épanchement abdominal est habituel, l'épaississement pariétal segmentaire du grêle (donnant le signe du halo) et l'engorgement des vaisseaux mésentériques sont assez évocateurs du diagnostic.

La fibroscopie œsogastrique peut révéler des ulcérations ou lésions purpuriques de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum. Les sténoses du grêle sont possibles, retrouvées au transit du grêle. La coloscopie peut révéler une iléite terminale.

## ÉVOLUTION

Le purpura rhumatoïde évolue par poussées successives, nettement influencées par l'orthostatisme. Lorsque la maladie se complique d'une néphropathie, celle-ci survient plutôt en début d'évolution. La guérison spontanée est habi-



tuelle, en moyenne au bout d'une année mais au prix parfois de séquelles rénales (surtout en cas de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale initiale). Cependant, chez l'adulte, l'évolution peut être plus prolongée, des rechutes pouvant survenir après plusieurs années.

## TRAITEMENT

Le repos est probablement la mesure thérapeutique la plus efficace dans les formes habituelles du purpura rhumatoïde.

La corticothérapie est inefficace et incapable d'empêcher les rechutes dans les formes habituelles de purpura rhumatoïde. Elle est réservée aux formes avec néphropathie glomérulaire grave et croissants épithéliaux, ou dans certaines atteintes digestives graves ou orchites sévères.

Dans les formes chroniques, divers traitements de fond ont été proposés : anti-paludéens de synthèse, colchicine, ou *Disulone*.

# Syndrome de Cogan

ÉRIC HACHULLA

- MANIFESTATIONS CLINIQUES
- SIGNES BIOLOGIQUES
- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
- TRAITEMENT

Le syndrome de Cogan est une maladie rare, caractérisée par l'association ou la succession rapide dans le temps d'une kératite interstitielle, d'un syndrome audio-vestibulaire et, dans 2/3 des cas, d'une atteinte systémique. Elle touche l'adulte jeune.

Le syndrome de Cogan est dit typique s'il associe une atteinte oculaire à type de kératite interstitielle (avec parfois une conjonctivite, des hémorragies sous-conjonctivales, sans iritis) à une atteinte audio-vestibulaire à type de syndrome de Ménière avec hypoacousie évoluant vers la surdité en quelques semaines. Les signes oculaires peuvent précéder l'atteinte audio-vestibulaire de plusieurs mois (parfois 1 à 2 ans).

Le syndrome de Cogan est dit atypique lorsqu'il existe une autre atteinte oculaire, avec ou sans kératite interstitielle (sclérite, épisclérite, thrombose rétinienne, hémorragie rétinienne, œdème papillaire). On parle aussi de syndrome de Cogan atypique lorsqu'une atteinte oculaire typique s'associe à des manifestations audio-vestibulaires à type de pseudo-Ménière ou survenant plus de deux ans après les premières manifestations oculaires.

## ■ MANIFESTATIONS CLINIQUES

### ■ *Signes oculaires*

L'atteinte typique est une kératite interstitielle, uni- ou bilatérale. Il peut s'y associer d'autres lésions oculaires : conjonctivite, sclérite ou iridocyclite, ulcération cornéenne, épisclérite, atteinte rétinienne.

### ■ *Manifestations audio-vestibulaires*

Il s'agit d'une atteinte de l'oreille interne, caractérisée par un syndrome vestibulaire avec vertiges de Ménière, qui va laisser place au bout de quelques semaines ou de quelques mois à une surdité de perception définitive. La surdité est bilatérale d'emblée dans environ trois quarts des cas, les vertiges et acouphènes peuvent persister.

### ■ *Manifestations systémiques*

Dans 2/3 des cas environ, il existe des signes d'atteinte systémique :

– manifestations neurologiques : il peut s'agir d'une neuropathie périphérique touchant parfois les nerfs crâniens ou d'une atteinte du système nerveux central avec syndromes focaux variés ;

– manifestations cardiovasculaires : la plus fréquente est l'insuffisance aortique secondaire à une atteinte inflammatoire des parois artérielles ; dans d'autres cas, il s'agit d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance coronarienne ou d'une péricardite ; quelques cas d'aortite (figure II.3.11) ou d'artérite inflammatoire des gros troncs, sténosantes ou ectasiantes, ont également été rapportés ;

► Fig. II.3.11 ►



- manifestations rhumatismales : il peut s'agir de polyarthralgies, de monoarthrites ou d'oligoarthrites, parfois de polyarthrites. Les myalgies d'accompagnement ne sont pas exceptionnelles ;
- manifestations digestives : douleurs abdominales et troubles du transit ne sont pas exceptionnels, parfois liés à une atteinte vasculaire mésentérique. On a rapporté des hépatomégalias avec splénomégalie et des hépatites granulomateuses ;
- manifestations cutanéomuqueuses : il peut s'agir d'un rash non spécifique prenant un aspect urticarien, parfois d'un purpura vasculaire voire d'ulcérations cutanées ;
- manifestations diverses : on a décrit des adénopathies superficielles ou profondes, des maladies de Lapeyronie, des dysthyroïdies.

*Principales manifestations du syndrome de Cogan :*

- Baisse d'acuité auditive : 98 %
- Kératite interstitielle : 100 % des formes typiques, 62 % des formes atypiques
- Syndrome fébrile : 1/3 des cas
- Manifestations cardiovasculaires : 1/4 des cas
- Manifestations rhumatismales : 1/4 des cas
- Vascularites : 1/4 des cas
- Signes neurologiques : 1/4 des cas
- Manifestations digestives : 1/4 des cas
- Signes cutanéomuqueux : 1 fois/5
- Adénopathies : 1 fois/10

Dans le syndrome de Cogan atypique, le syndrome fébrile, les manifestations rhumatismales, les atteintes cutanéomuqueuses et les adénopathies sont plus fréquentes.

## SIGNES BIOLOGIQUES

Le syndrome inflammatoire est présent dans 3/4 des cas, avec souvent une hyperleucocytose à neutrophiles. Le bilan immunologique est en général négatif, les anticorps antinucléaires sont parfois présents à taux faible, rarement la sérologie rhumatoïde apparaît positive. Quelques observations avec ANCA ont été signalées, soit de type c-ANCA, soit de type p-ANCA rapprochant le syndrome de Cogan des vascularites.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

### *Diagnostic différentiel du syndrome de Cogan*

- *Kératite interstitielle*  
Syphilis congénitale  
Tuberculose  
Sarcoïdose  
Onconcercose
- *Atteinte audio-vestibulaire et autres maladies systémiques*  
Polychondrite atrophiant  
Périartérite noueuse  
Granulomatose de Wegener  
Maladie de Behçet  
Lupus érythémateux disséminé  
Polyarthrite rhumatoïde  
Maladie inflammatoire de l'intestin  
Syndrome de Gougerot-Sjögren  
Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- *Divers*  
Maladie de Horton, maladie de Still de l'adulte, syndrome de Kawasaki, sarcoïdose, syndrome de Susac (atteinte artériolaire rétinienne, cochléaire et cérébrale d'étiologie inconnue)

## TRAITEMENT

Lorsque l'atteinte oculaire est grave ou qu'apparaît un syndrome audio-vestibulaire, il y a indication à une corticothérapie générale sous la forme de bolus de méthyprednisolone relayés par de la cortisone par voie orale à 1 mg/kg et par jour d'équivalent de prednisone, avec réduction progressive des doses. Lorsque la surdité est installée, la corticothérapie, même à fortes doses, est en général inefficace.

En cas d'échec de la corticothérapie, le traitement n'est pas bien codifié. Outre le traitement oculaire par voie locale peuvent être discutés les immunosuppresseurs comme l'azathioprine, le cyclophosphamide, la ciclosporine, le méthotrexate.

Les complications cardiovasculaires peuvent nécessiter un geste chirurgical (cure d'anévrisme, angioplastie, pontage, etc.).

La surdité installée est une indication d'implant cochléaire.

# Maladie de Horton

PIERRE-YVES HATRON

- MANIFESTATIONS CLINIQUES
- SIGNES BIOLOGIQUES
- COMPLICATIONS ISCHÉMIQUES
- FORMES CLINIQUES
- ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC
- TRAITEMENT

La maladie de Horton est une *artérite inflammatoire* survenant presque exclusivement chez la personne âgée et touchant avec prédilection les artères de gros calibre. Le tableau clinique typique et les complications ophtalmologiques sont la conséquence de l'affinité particulière du processus inflammatoire pour les branches des artères carotides externes, temporales, faciales, occipitales, et des carotides internes à destinée ophtalmique. L'ensemble du territoire artériel est cependant susceptible d'être touché par la maladie.

L'incidence annuelle de la maladie, estimée en moyenne de 10 à 20 cas pour 100 000 habitants de plus de 55 ans, est vraisemblablement sous-estimée, comme le suggère la fréquence des lésions d'artérite giganto-cellulaire découvertes lors d'autopsies systématiques (1,7 %). Exceptionnelle chez le sujet de race noire, l'artérite temporale survient en règle au-delà de 60 ans, en moyenne vers 70 ans. De rares cas ont été signalés chez des patients d'âge inférieur à 40 ans. Enfin, la prédominance féminine de la maladie est faible et de réalité discutable.

## ■ MANIFESTATIONS CLINIQUES

### ■ **Début**

La maladie s'installe en général progressivement, par des symptômes de grande banalité, sources d'un retard de diagnostic de deux à trois mois en moyenne :

- céphalées de topographies diverses, constituant souvent le symptôme initial ;
- fièvre et altération progressive de l'état général, isolées ;
- manifestations rhumatismales : arthralgies ou arthrites touchant volontiers les articulations des ceintures.

Parfois, le début est brutal : algies violentes de l'extrémité céphalique, ou complication oculaire grave et irréversible.

### ■ **Forme typique**

Elle réunit trois ordres de signes : généraux, rhumatismaux et vasculaires.

### ■ **Signes généraux**

La fièvre est le plus fréquent des signes généraux (plus de 50 % des cas), souvent simple fébricule, parfois clochers fébriles ou fièvre élevée en plateau.



L'amaigrissement est d'importance variable, majeur et au premier plan de la symptomatologie dans certaines formes pseudo-néoplasiques.

### ► Signes rhumatismaux

Ils sont inconstants (moins de 50 % des cas) et réalisent dans les cas typiques un tableau de pseudo-polyarthrite rhizomélique : douleurs scapulaires bilatérales, parfois asymétriques, permanentes, invalidantes, limitant les mouvements articulaires actifs de la vie quotidienne. Un enraidissement douloureux du rachis cervical, plus rarement une atteinte de la ceinture pelvienne complètent la symptomatologie. En règle, l'examen clinique ne retrouve aucun signe fluxionnaire. D'autres localisations articulaires sont possibles : arthralgies de rythme inflammatoire typique des genoux, des chevilles, plus rarement des articulations périphériques.

### ► Signes vasculaires

– Signes fonctionnels : la douleur de l'extrémité céphalique est le signe le plus constant (80 % des cas) et le plus évocateur de la maladie. La plus typique est la céphalée temporale, uni-ou bilatérale, d'intensité variable mais volontiers violente : brûlure superficielle, pulsatile, permanente, avec paroxysmes spontanés ou provoqués par le moindre attouchement ou mouvement de la tête... Dans d'autres cas, il s'agit de douleurs de la nuque traduisant l'atteinte des artères occipitales, ou encore de douleurs massétériques, favorisées par la mastication et disparaissant à l'arrêt de celle-ci, réalisant la très caractéristique claudication intermittente de la mâchoire, conséquence d'une sténose d'une artère faciale ou d'une de ses branches.

Parfois, les douleurs sont de topographie plus atypique et trompeuse : douleurs linguales, ou claudication intermittente de la langue, otalgies, odontalgies. Une agueusie, une anosmie, des troubles de déglutition ont également été rapportés.

– Signes physiques : dans 40 % des cas environ, la palpation des artères céphaliques superficielles (temporales, faciales ou occipitales) révèle un vaisseau tortueux, induré (figure II.3.12, cahier couleur), nodulaire parfois, et surtout réveille la douleur, signe plus fidèle que la disparition des battements artériels. L'infiltration inflammatoire des téguments en regard ou leur nécrose sont exceptionnelles (figure II.3.13, cahier couleur).

## ► SIGNES BIOLOGIQUES

### ► *Syndrome inflammatoire*

L'élévation importante de la vitesse de sédimentation, souvent supérieure à 80 mm à la première heure, est le signe biologique le plus constant de la maladie.

Elle est accompagnée d'une augmentation du taux des protéines de l'inflammation (fibrinogène, C-réactive protéine, haptoglobine) et d'une anémie de type inflammatoire parfois très marquée. Une hyper alpha 2-globulinémie est habituelle, l'hypergammaglobulinémie plus occasionnelle.

### ► *Anomalies biologiques hépatiques*

Une élévation des phosphatases alcalines d'origine hépatique et des 5' nucléotidases résume les perturbations biologiques hépatiques, dont l'origine reste inconnue, en dehors de quelques cas d'hépatite granulomateuse.

## ► **Explorations immunologiques**

Elles n'apportent au diagnostic que leur négativité : absence de facteur rhumatoïde et de facteur antinucléaire. Des anticorps antiphospholipides peuvent être retrouvés, surtout des anticardiolipines (près de 50 % des cas), l'antiprothrombinase est plus rare.

# ► **COMPLICATIONS ISCHÉMIQUES**

## ► **Complications oculaires**

Elles représentent le risque évolutif majeur de la maladie ; elles ont pour caractéristiques d'apparaître brutalement et d'être irréversibles. Souvent inopinées, quelquefois révélatrices, elles sont parfois précédées de signes d'alerte qui imposent la mise en œuvre urgente du traitement corticoïde : diplopie transitoire, amaurose, limitation douloureuse des mouvements oculaires, paralysie oculo-motrice ou ptosis.

Il existe essentiellement trois types de complications ischémiques oculaires qui ont comme traduction clinique univoque la cécité irréversible :

- la neuropathie ischémique antérieure aiguë ou pseudo-papillite hémorragique par atteinte des artères ciliées postérieures ;
- la neuropathie optique rétro-bulbaire aiguë, secondaire à une ischémie de la portion postérieure du nerf optique ;
- l'occlusion de l'artère centrale de la rétine.

## ► **Autres complications ischémiques céphaliques**

La survenue d'une nécrose de la langue ou du cuir chevelu, parfois des deux, est beaucoup plus exceptionnelle.

## ► **Extension de l'artérite inflammatoire aux grosses artères de l'organisme**

Dans 10 % des cas environ, l'artérite inflammatoire ne se limite pas au territoire céphalique et peut toucher :

- la crosse de l'aorte et les gros vaisseaux de la base, réalisant un syndrome de l'arc aortique qui se manifeste par une symptomatologie ischémique neurologique ou des membres supérieurs, plus rarement par une dissection ou une rupture d'anévrisme aortique ou encore par une insuffisance valvulaire aortique,
- les vaisseaux à destination cérébrale, dans leurs segments extracrâniens plus souvent que dans leurs segments intracrâniens, déterminant une séméiologie déficitaire variée : insuffisance vertébro-basilaire, syndromes focaux, syndromes neuro-psychiques,
- les vaisseaux des membres supérieurs, parfois responsables d'une claudication intermittente d'un bras, d'un phénomène de Raynaud, avec tension artérielle imprenable et abolition d'un pouls, ou encore d'un vol sous-clavier,
- les vaisseaux des membres inférieurs où tous les stades d'artérite sont possibles,
- les vaisseaux coronaires, mésentériques, spléniques, rénaux, mammaires...

L'origine inflammatoire des lésions sténotiques ne peut être affirmée que par l'examen anatomo-pathologique d'une pièce opératoire, mais elle peut être évoquée par l'amélioration de la symptomatologie sous traitement corticoïde, par certains aspects angiographiques à type de succession de sténoses serrées, effilées, régulières, et de segments sains avec atteinte préférentielle des parties proximales des gros vaisseaux, et par la présence en échographie, ou en tomodensitométrie, d'un épaississement des parois artérielles.

## FORMES CLINIQUES

Chacun des éléments du trépied symptomatique peut être isolé et constituer l'une des formes atypiques de la maladie. C'est ainsi que l'on peut distinguer :

### Formes fébriles pures

La fièvre du sujet âgé inexplicée.

### Formes pseudo-néoplasiques

L'amaigrissement au premier plan, associé à l'augmentation des phosphatases alcalines, évoque un cancer profond.

### Formes rhumatismales

Au cours de la pseudo-polyarthrite rhizomélque, la biopsie d'artère temporale, si elle est réalisée, révèle parfois des lésions insoupçonnées d'artérite inflammatoire. De plus, une pseudopolyarthrite rhizomélque peut se compliquer, au cours de son évolution, de la survenue de manifestations d'artérite temporale se révélant parfois par une cécité brutale.

### Formes neuro-psychiques

Des manifestations psychiatriques favorablement influencées par la corticothérapie peuvent être observées : syndrome dépressif, démence ou confusion mentale. D'exceptionnelles neuropathies périphériques, touchant en particulier les territoires des médians, ont été décrites.

### Formes pulmonaires

Elles sont également rarissimes, et s'expriment par une toux rebelle, sèche et irritative.

## ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

### Biopsie d'artère temporale

La mise en évidence d'une inflammation granulomateuse avec cellules géantes multinucléées de type Langhans prédominant au sein de la media, et rompant en de nombreux endroits la limitante élastique interne, permet d'apporter la certitude diagnostique. Les autres tuniques sont également concernées par le

processus inflammatoire, en particulier l'intima où une prolifération fibreuse restreint la lumière vasculaire et favorise les thromboses.

Les lésions vasculaires sont segmentaires, entrecoupées de zones saines : ceci rend compte d'un certain nombre de faux négatifs de la biopsie d'artère temporale. Les meilleures chances du diagnostic anatomo-pathologique seront apportées par un prélèvement de grande taille (4 cm) sur lequel des coupes sérieées seront réalisées.

## ■ **Artériographie et examen Doppler**

Pour améliorer les conditions du diagnostic, certains ont proposé des explorations angiographiques, opacification sélective de l'artère temporale, artériographie par ponction de l'artère carotide primitive ou de l'artère carotide externe. De tels examens sont souvent difficilement réalisables à l'âge des patients et pratiquement abandonnés.

Au contraire, l'examen Doppler, anodin et non traumatisant, est d'une grande utilité diagnostique : il permet de dépister avec une grande fréquence au cours de la maladie de Horton des signes de sténose artérielle, non seulement au niveau des artères temporales mais aussi des artères céphaliques superficielles et enregistrables : occipitales, faciales, nasales internes et ophtalmiques par enregistrement transoculaire. La rareté des sténoses dégénératives dans ces territoires vasculaires confère à l'examen une excellente spécificité. De plus, le Doppler est d'un grand intérêt dans la surveillance de la maladie : l'évolution favorable s'accompagne d'une disparition lente des perturbations du signal sonore, les rechutes par leur réapparition. En écho-Doppler, la mise en évidence d'un halo hypoéchogène de la paroi de l'artère temporale est pathognomonique de l'affection. Dans notre expérience, il est cependant assez rarement constaté.

## ■ **TRAITEMENT**

La corticothérapie a transformé le pronostic de la maladie de Horton. Si elle ne raccourcit pas la durée d'évolution de la maladie, elle évite la plupart du temps la survenue de complications oculaires, et permet d'obtenir très rapidement, souvent en 24 à 72 heures, une sédation des douleurs, une apyrexie et une amélioration de l'état général.

La posologie habituelle du traitement d'attaque est de 0,7 mg/kg par jour de prednisone, selon la gravité apparente de la maladie ; il est rare qu'une dose plus importante soit nécessaire pour contrôler les symptômes de la maladie.

Lorsque les signes cliniques et le syndrome inflammatoire se sont amendés, en général en quatre à six semaines, une décroissance progressive de la corticothérapie est proposée, par paliers successifs d'une à deux semaines, au rythme approximatif de 10 % de la dose antérieure, pour atteindre la dose d'entretien minimum efficace, de 5 à 20 mg par jour. Le sevrage se fera de façon prudente. Des rechutes peuvent survenir très tardivement, plus de dix ans parfois après le début de la maladie ; elles sont malheureusement fréquentes : 30 à 40 % des cas. La durée totale du traitement est très variable : rarement inférieure à un an, elle est d'au moins cinq ans dans plus de 50 % des cas.

Une telle corticothérapie prolongée est source d'effets secondaires fréquents, en particulier gastriques et ostéoporotiques, qu'il conviendra de prévenir par la prescription de protecteurs gastriques et d'un traitement vitamino-calcique et par diphosphonates.

En cas de menace ophtalmique, il est prudent d'associer un traitement antiagrégant ou même anticoagulant transitoire.

Le méthotrexate (7,5 à 15 mg/s) peut être associé à la corticothérapie dans les formes résistantes ou dépendantes à fortes doses.

Le pronostic global de la maladie de Horton traitée est cependant bon : l'espoir de vie des patients est identique à celui d'une population normale de même âge.



# Maladie de Takayasu

PIERRE-YVES HATRON

- ▶ PATHOGÉNIE
- ▶ MANIFESTATIONS CLINIQUES
- ▶ BIOLOGIE
- ▶ RADIOLOGIE
- ▶ ANATOMOPATHOLOGIE
- ▶ DIAGNOSTIC
- ▶ DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
- ▶ TRAITEMENT

La maladie de Takayasu est une maladie inflammatoire non spécifique, d'étiologie inconnue, touchant électivement et de façon segmentaire l'aorte et les artères élastiques. Encore appelée « maladie des femmes sans pouls », syndrome de Martorell, c'est la plus fréquente des maladies inflammatoires de l'aorte. Classiquement décrite en Asie (Japon et Extrême-Orient), elle est en fait universellement répandue. C'est une maladie de la femme (plus de 70 % des observations) et de la femme jeune puisqu'elle débute le plus souvent avant 30 ans.

## ▶ PATHOGÉNIE

La physiopathologie de la maladie de Takayasu reste obscure et est sans doute multifactorielle.

### ▶ ***Facteurs infectieux***

L'association tuberculose — maladie de Takayasu est bien connue. Plus de 50 % des patients porteurs de cette affection ont des antécédents bacillaires. Rares sont cependant les tuberculoses évoluant en même temps que la maladie de Takayasu. Le bacille de Koch ne semble pas jouer de rôle direct ; toutefois, expérimentalement, l'injection de bacilles de Koch dans la paroi aortique du lapin détermine des lésions anatomo-pathologiques identiques à celles qui sont retrouvées au cours de la maladie de Takayasu.

### ▶ ***Facteurs immunologiques***

La présence d'anticorps anti-aorte, naguère considérée comme responsables des lésions observées, ne fait que refléter l'existence des lésions artérielles et n'est pas spécifique.

Signalons la multiplicité des affections qui peuvent être observées en association à la maladie de Takayasu : spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, entéropathie, maladie lupique...

La présence au sein des lésions artérielles d'une majorité de lymphocytes cyto-toxiques et de cellules NK, et le caractère limite du répertoire des récepteurs de surface des lymphocytes T font suspecter une réaction immunitaire cellulaire dirigée contre un antigène inconnu.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie de Takayasu évolue classiquement en deux phases.

### ► Phase pré-occlusive

La symptomatologie de cette phase peut être absente, discrète, ou au contraire très parlante cliniquement. Les signes observés sont les suivants :

- fièvre avec altération de l'état général ;
- manifestations rhumatologiques : myalgies, arthralgies, mono- ou polyarthrite ;
- manifestations de sérites : épanchements pleuraux ou péricardiques ;
- manifestations cutanées : érythème noueux, hypodermite nodulaire, rash cutané.

À ce stade le diagnostic n'est possible que grâce à l'imagerie vasculaire : échographie, tomodensitométrie, montrant un épaississement des parois artérielles.

### ► Phase occlusive

La symptomatologie de la phase pré-occlusive, durant quelques semaines à quelques mois, peut récidiver ou disparaître pour laisser place à un temps de latence de plusieurs années avant l'installation de la phase occlusive. Cette latence est de huit ans en moyenne. La survenue de cette phase occlusive permet d'éclaircir rétrospectivement le diagnostic de la phase précédente. Toutefois, il est des formes au cours desquelles la chronologie est télescopée, les deux phases évoluant d'un seul tenant. La symptomatologie est essentiellement fonction du territoire vasculaire dans lequel surviennent les manifestations ischémiques.

– *Manifestations ischémiques des troncs aortiques et supra-aortiques.* Toutes les manifestations ischémiques du système nerveux central sont décrites. Il s'agit de manifestations transitoires, à éclipses, d'effort ou de posture. On peut observer une posture inhabituelle à type de flexion du cou, secondaire à l'insuffisance vasculaire (*face-down position*). Des manifestations d'amaurose, de scotome peuvent précéder l'installation d'une cécité. Des manifestations chroniques à type de glaucome ou de cataracte sont signalées.

Aux membres supérieurs, on peut constater une claudication intermittente, une asymétrie tensionnelle avec diminution ou abolition d'un ou plusieurs pouls, un phénomène de Raynaud. Notons la possibilité d'un syndrome de la sous-clavière voleuse.

– *Manifestations liées à l'atteinte d'artères viscérales ou abdominales.* Une hypertension artérielle est présente dans 50 à 70 % des observations. Il s'agit souvent d'une hypertension artérielle de type rénovasculaire par sténose uni- ou bilatérale des artères rénales. Il peut également s'agir d'une hypertension artérielle par coarctation de l'aorte.

On observe aussi une atteinte du tronc coeliaque, de la mésentérique supérieure (10 à 15 % des cas), responsable d'épisodes diarrhéiques, de douleurs abdominales, une claudication intermittente des membres inférieurs, rare, voire un anévrysme de l'aorte abdominale.

– *Manifestations cardiaques.* Une coronarite ostiale est responsable d'une symptomatologie d'insuffisance coronarienne dans près de 10 % des observations. Les atteintes valvulaires sont rares mais peuvent occasionner une insuffisance aortique, une insuffisance mitrale. L'insuffisance cardiaque, droite ou gauche, est de mécanisme variable (nécrose myocardique, atteinte valvulaire, hypertension artérielle pulmonaire, hypertension artérielle).

– *Atteinte de l'artère pulmonaire ou de ses branches.* Présente dans 50 % des cas, elle peut occasionner une symptomatologie de toux, d'hémoptysies, d'hypertension artérielle pulmonaire. Volontiers asymptomatique, elle sera recherchée par scintigraphie de ventilation perfusion et confirmée par scanner spiralé.

## Évolution

L'évolution de la maladie de Takayasu est variable, marquée par des rémissions spontanées. Il est des formes d'évolution aiguë marquée par l'intensité des signes inflammatoires, il est des formes relativement stables. Notons que la grossesse aggrave volontiers l'hypertension artérielle. La mortalité est souvent en rapport avec un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une rupture d'anévrisme.

## BIOLOGIE

Un syndrome inflammatoire non spécifique est volontiers observé en phase évolutive de la maladie.

## RADIOLOGIE

Les clichés sans préparation peuvent mettre en évidence des calcifications artérielles. C'est surtout l'opacification vasculaire qui est utile au diagnostic de la maladie. Cette opacification se fera par aortographie (gerbe aortique) ou par une méthode moins agressive telle que l'angiographie numérisée.

Les lésions élémentaires suivantes sont observées – sténoses localisées, occlusion aortique, anévrisme sacculaire. Sont évocateurs de maladie de Takayasu les éléments suivants :

- la topographie des lésions : atteinte de la sous-clavière post-vertébrale, de la carotide primitive, de l'axe axillo-huméral ;
- la succession d'ectasies et de sténoses ;
- la coexistence d'atteintes artérielles dans plusieurs territoires.

Ces examens radiologiques permettent de donner une classification topographique de la maladie de Takayasu en quatre types :

- type I : l'atteinte siège à la crosse aortique et aux gros vaisseaux ;
- type II : avec lésions de l'aorte thoracique descendante, de l'aorte abdominale et de ses branches ;
- type III : correspondant à l'association des deux types précédents.
- type IV : où existent en plus des lésions artérielles pulmonaires.

La nouvelle imagerie vasculaire, échographie Doppler et angioscanographie occupe maintenant une place de choix dans le diagnostic de la maladie et dans sa surveillance : l'épaississement homogène et circonférentiel de la paroi artérielle est en effet très évocatrice d'une artérite inflammatoire (figure II.3.14).

## ANATOMOPATHOLOGIE

Ici encore, c'est l'anatomo-pathologie qui apporte, sur une biopsie artérielle (figure II.3.15, cahier couleur), la certitude diagnostique. Les lésions sont multifocales, segmentaires, touchant de façon variable les trois tuniques ; elles prédominent toutefois à la jonction média-adventice. On observe une sclérose dense collagène à la partie externe du vaisseau. La média est fragmentée et il existe un infiltrat inflammatoire à la jonction médio-adventicielle. Les cellules géantes sont rarement observées. La partie interne de la média et la limitante élastique interne sont respectées. L'intima peut être le siège d'un épaississement, d'une prolifération fibroblastique avec possible thrombose. L'examen anatomopathologique permettra de distinguer des formes cicatricielles inactives et des formes actives, inflammatoires.

► Fig. II.3.14 ►



## DIAGNOSTIC

Différents critères ont été proposés. L'encadré ci-dessous reproduit les critères de l'ACR publiés en 1990.

### *Critères diagnostiques de la maladie de Takayasu (ACR-1990)*

- âge de début  $\leq 40$  ans
- claudication d'une extrémité (surtout d'un membre supérieur)
- diminution d'un ou des deux pouls huméraux
- différence de PA systolique  $> 10$  entre les deux bras
- souffle systolique d'une artère sous-clavière ou de l'aorte abdominale
- sténose ou occlusion, habituellement segmentaire ou focale, de l'aorte, de ses branches primitives ou des grosses artères des membres, non liées à l'artériosclérose ou à une dysplasie.

**3 critères = sensibilité : 90,5 % ; spécificité : 97,8 %.**

Une fois le diagnostic posé, il importe d'apprécier l'évolution de la maladie, afin d'en préciser les indications thérapeutiques. La présence d'un syndrome inflammatoire, de signes systémiques, l'apparition de nouveaux signes d'ischémie, d'anomalies angiographiques ou la progression de l'épaississement pariétal sont des arguments en faveur d'une évolutivité.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les diagnostics suivants peuvent être discutés :

- artérite par athérosclérose : ce diagnostic peut être difficile dans des cas d'artérite localisée, d'autant plus que des lésions d'athérosclérose peuvent être surajoutées aux lésions spécifiques de la maladie de Takayasu ;
- artérite syphilitique ;

- artérite de la maladie de Horton (voir encadré ci-après) ;
- coarctation congénitale de l'aorte ;
- maladie de Marfan : elle pourra être discutée devant une ectasie aortique chez un sujet jeune ; l'existence d'un syndrome dysmorphique et les éléments apportés par l'examen d'une biopsie cutanée aideront au diagnostic.

*Éléments du diagnostic différentiel entre maladie de Horton et maladie de Takayasu*

|                                                | <b>Horton</b>                                                                                  | <b>Takayasu</b>                                                                             |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Âge de début</b>                            | Sujet âgé<br>(> 60 ans)                                                                        | Sujet jeune<br>(20-30 ans)                                                                  |
| <b>Antécédents</b>                             | Pas d'antécédents<br>tuberculeux                                                               | Antécédents<br>tuberculeux fréquents                                                        |
| <b>Topographie des<br/>lésions artérielles</b> | Périphérique<br>(10 % d'atteinte des gros<br>vaisseaux)                                        | Centrale                                                                                    |
| <b>Anatomie<br/>pathologique</b>               | Lésions prédominant<br>à la partie interne<br>de la média élastique<br>interne, à la limitante | Lésions<br>à prédominance<br>médio-adventicielle.<br>Biopsie d'artère<br>temporale normale. |

## TRAITEMENT

### ► **Traitement à visée étiopathogénique**

La corticothérapie semble inconstamment efficace. Elle est préconisée dans les cas de formes évolutives, en favorisant la régression de la symptomatologie clinique, la réapparition des pouls, la normalisation du syndrome inflammatoire biologique. Elle est habituellement utilisée à posologie d'1 mg/kg/jour pendant quelques semaines, puis progressivement diminuée. Les immunosuppresseurs (azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate) sont indiqués en cas de corticodépendance ou corticorésistance.

### ► **Traitement des manifestations ischémiques et des sténoses vasculaires**

Le traitement médical est celui de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance coronarienne, de l'artérite.

Le traitement chirurgical vise à corriger une ectasie aortique, une lésion sténosante menaçante, une hypertension artérielle par sténose de l'artère rénale. Une intervention à visée diagnostique est parfois proposée.

L'angioplastie peut également avoir sa place dans le traitement des sténoses artérielles.



# Maladie de Buerger

PIERRE-YVES HATRON

- ▶ ASPECTS CLINIQUES
- ▶ ÉVOLUTION
- ▶ DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
- ▶ ÉTIOPATHOGÉNIE
- ▶ TRAITEMENT

La maladie de Léo Buerger, ou thrombo-angéite oblitérante, appartient au groupe des artériopathies juvéniles. C'est une entité extrêmement discutée quant à sa nosologie voire son existence. La présence d'une inflammation histologique artérielle autorise sa classification parmi les artérites inflammatoires, même en l'absence de stigmates d'inflammation biologique. Certains parlent de thromboangiose. Son étiologie reste totalement inconnue. Aucun signe n'est pathognomonique de la maladie. Le diagnostic de maladie de Buerger est un diagnostic d'élimination.

## ASPECTS CLINIQUES

Il s'agit d'une artériopathie du sujet de la trentaine, grand fumeur. Cette artériopathie est à prédominance distale, possède une évolutivité marquée et est associée à des thromboses veineuses. La maladie de Buerger touche plus volontiers l'homme que la femme (9 cas sur 10). Initialement décrite en Europe centrale dans la population juive, elle atteint en fait toutes les ethnies. Signalons une prévalence élevée au Japon et aux Indes.

### *Éléments dont l'association est évocatrice d'une maladie de Buerger*

- Sujet jeune, de sexe masculin.
- Artériopathie distale sévère.
- Phlébites superficielles récidivantes, plus rarement profondes.
- Tabagisme important.
- Négativité de l'enquête étiologique ; absence de :
  - diabète
  - athérosclérose, dyslipémie, thrombophilie, maladie embolique

## ▶ **Manifestations veineuses (40 % des patients)**

Une symptomatologie phlébitique est peut être inaugurale de l'affection. Ce sont essentiellement des phlébites des veines superficielles touchant tant les membres supérieurs que les membres inférieurs (figure II.3.16, cahier couleur). Ces phlébites sont volontiers segmentaires, récidivantes, migratrices. Des phlébites des troncs profonds sont plus rarement observées.

## ■ Manifestations artérielles

L'artérite touche autant les membres supérieurs que les membres inférieurs. Aux membres supérieurs, elle peut se manifester sous la forme d'un syndrome de Raynaud souvent atypique par sa localisation (asymétrie, un seul ou quelques doigts touchés), par sa sévérité et la survenue rapide de troubles trophiques qui doivent faire craindre une cyanose douloureuse permanente, des hémorragies sous-inguéales (figure II.3.17, cahier couleur). La manœuvre d'Allen permet par le seul examen clinique de reconnaître l'ischémie digitale. L'artérite des membres inférieurs est caractéristique par sa distalité avec souvent une claudication du pied, par son évolutivité court-circuitant les stades de Leriche : les douleurs de décubitus et les troubles trophiques sont souvent déjà présents lors du premier examen. C'est enfin la diffusion aux quatre membres de l'atteinte artérielle qui est très évocatrice de l'affection et doit être systématiquement recherchée. L'examen Doppler et l'artériographie confirmeront le caractère distal de l'artérite : l'artériographie montre souvent un aspect grêle des axes aorto-ilio-fémoraux mais sans lésion d'athérosclérose. Les anomalies les plus évocatrices siègent au niveau des axes jambiers sous la forme d'amputations artérielles segmentaires et distales. Une circulation collatérale en « ville de vigne » est classiquement décrite. Ces éléments artériographiques sont cependant non spécifiques.

Quand un examen anatomo-pathologique est possible, il révèle une artérite segmentaire inconstamment inflammatoire. On note une thrombose de la lumière avec une inconstante infiltration leucocytaire, une hyperplasie intimale avec respect de la limitante élastique interne, une média subnormale avec un adventice sclérosé. Ici encore, ces aspects histologiques ne sont pas spécifiques.

## ■ ÉVOLUTION

La maladie évolue spontanément par poussées de durée variable. Le tabac joue un rôle aggravant majeur. L'arrêt du tabac améliore le pronostic. Une reprise du tabagisme est susceptible de déclencher une poussée évolutive. À l'inverse de ce qui se passe pour l'athérosclérose, les autres localisations artérielles de la maladie (artères coronaires, vaisseaux à destination encéphalique) sont possibles mais rares. Ceci explique que les patients atteints de maladie de Buerger aient une durée de vie sensiblement normale.

## ■ DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Si l'association d'une artériopathie juvénile distale associée à des thromboses veineuses est évocatrice de maladie de Buerger, aucun élément n'est pathognomonique de l'affection. Il conviendra d'éliminer toute autre étiologie d'artériopathie :

- artérite par athérosclérose,
- artérite diabétique,
- artérite digitale d'origine professionnelle (*hammer's syndrome*),
- prise d'œstro-progestatifs,
- thrombophilie et notamment syndrome des APL,
- atteinte artérielle d'une connectivite (CREST syndrome) ou d'une maladie du tissu élastique,
- manifestations thrombotiques des cardiopathies emboligènes.

## ÉTIOPATHOGÉNIE

La pathogénie de la maladie de Buerger reste inconnue. Il ne s'agit pas d'une athérosclérose précoce. Ont été successivement évoquées des étiologies constitutionnelle, infectieuse (rickettsiose), dysimmunitaire, génétique. Aucun groupe HLA ne prédispose à la maladie. Plus récemment, on a évoqué une hypersensibilité aux stimuli vasomoteurs secondaire à une lésion de la paroi vasculaire.

Le tabac est cependant un élément favorisant certainement retrouvé.

## TRAITEMENT

– Règles hygiéno-diététiques : un arrêt absolu du tabac s'impose, y compris des gommes ou patchs nicotiniques.

– Traitement médical : il s'agit du traitement usuel de l'artérite faisant appel aux vasodilatateurs, aux antalgiques, aux thérapeutiques locales ; l'intérêt des prostacyclines ou analogues a été montré récemment et l'Ilomédine IV est maintenant le traitement de choix des poussées de la maladie ; les antiagrégants plaquettaires peuvent être proposés au long cours.

– Traitement chirurgical : les indications d'une chirurgie de revascularisation restent très limitées en raison du caractère distal des lésions ; une sympathectomie cervicale ou lombaire pourra être utilisée pour améliorer le flux distal ; la neurostimulation médullaire en position cervicale a un effet antalgique rapide et favorise la cicatrisation des formes graves, mais est de moins en moins utilisée depuis la commercialisation des prostacyclines.

# Maladie de Behçet

# 4

ÉRIC HACHULLA

- ÉPIDÉMIOLOGIE
- CLINIQUE
- BIOLOGIE
- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
- TRAITEMENT LOCAL
- TRAITEMENT GÉNÉRAL

Hulusi Behçet individualise en 1937 une triade associant aphtes buccaux, aphtes génitaux et uvéite. Sa pathogénie reste toujours inconnue. Il s'agit d'une vascularite systémique dont le tropisme veineux est bien connu mais qui n'épargne pas le système artériel.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la maladie varie selon l'origine ethnique, plus fréquente au Japon et au Moyen-Orient (1/10 000 habitants environ), plus rare aux États-Unis et en Europe (1/50 000 habitants environ). L'antigène HLA B5 constitue une prédisposition génétique, surtout au Japon et au Moyen-Orient, mais ne doit pas constituer un critère diagnostique (présent dans 10 % de la population générale).

La fréquence dans la population générale de l'aphtose buccale vulgaire fait souvent discuter l'hypothèse d'une maladie de Behçet devant un rhumatisme inflammatoire chronique, surtout lorsqu'il s'agit d'une oligoarthrite. Il en est de même en cas d'uvéite ou de syndrome diarrhéique. Souvent le diagnostic est alors porté ou évoqué par excès. À l'inverse, le caractère autochtone ne doit pas faire éliminer le diagnostic.

## CLINIQUE

### Aphtes buccaux

L'aphte de la maladie de Behçet comme l'aphte vulgaire a la même évolution clinique (figure 11.4.1, cahier couleur). Il débute par une sensation de picotements, de brûlures puis un érythème apparaît, la brûlure s'intensifie, l'évolution se fait vers la nécrose centrale donnant un aspect d'ulcération lenticulaire à bord net taillé à l'emporte-pièce avec un fond d'aspect « beurre frais ». L'évolution se fait vers la cicatrisation et la restitution *ad integrum* de la muqueuse. Certains critères sémiologiques peuvent opposer l'aphtose vulgaire et l'aphtose de la maladie de Behçet.

| Aphthose vulgaire                                                                                                                                                                                                                                                      | Aphthose du Behçet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- 40 à 50 % de la population générale</li> <li>- Femme &gt; homme</li> <li>- Pic de fréquence : 15-40 ans, début dans l'enfance</li> <li>- Cas familiaux non rares</li> <li>- Atteinte de la muqueuse buccale mobile</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 à 6 cas par million d'habitants en France</li> <li>- Homme = femme mais plus sévère chez l'homme</li> <li>- Début de la maladie entre 20 et 35 ans</li> <li>- Plus fréquent dans les pays du pourtour méditerranéen, au Moyen-Orient et au Japon (1 cas pour 100 000 habitants)</li> <li>- Cas autochtones rares mais 1 sur 2 dans notre expérience</li> <li>- Cas familiaux possibles</li> <li>- Aphthose souvent sévère et récidivante, miliaire ou géante</li> <li>- HLA B5 dans 40 % des cas mais présent dans environ 10 % de la population générale</li> </ul> |

En l'absence de critère diagnostique biologique et pour apporter une aide au diagnostic, des critères de classification de la maladie de Behçet ont été proposés. Si les aphtes buccaux sont un critère majeur quasi incontournable (mais ils ne sont pas toujours inauguraux), les autres symptômes s'observent avec une fréquence variable. Lorsqu'il n'y a pas suffisamment de critères rassemblés, la séméiologie peut s'enrichir avec le temps.

## ► **Aphtes génitaux**

Les aphtes génitaux ont la même séméiologie que les aphtes buccaux, ils s'observent dans 1/3 à 2/3 des cas de maladie de Behçet. Associés aux aphtes buccaux, ils constituent l'aphthose bipolaire. Ils laissent parfois une cicatrice qui en permet le diagnostic rétroactif. Chez la femme, les ulcérations touchent surtout la vulve, chez l'homme le scrotum est plus souvent touché que le sillon balano-préputial.

## ► **Signes cutanés**

- *Pseudofolliculites* : il s'agit de petites lésions pustuleuses amicrobiennes, non centrées par un poil, localisées surtout sur le tronc ou les membres inférieurs (figure II.4.2, cahier couleur).
- *Hyperréactivité cutanée non spécifique* : elle est très évocatrice de la maladie de Behçet, il s'agit d'une réaction papuleuse voire pustuleuse survenant après une effraction cutanée comme une injection intraveineuse, une intradermo-réaction. Certains auteurs proposent la réalisation d'une intradermo-réaction au sérum physiologique pour recréer la lésion (**test de pathergie**). Il s'agit d'un test essentiellement clinique. La biopsie, si elle est réalisée, peut faire porter le diagnostic de vascularite.
- On observe parfois des *lésions acnéiformes*, surtout du visage et du tronc, plus rarement un érythème noueux ou des nodules.
- Des aphtes péri-anaux, voire cutanés, sont possibles.

## ► **Signes oculaires**

Ils s'observent dans environ 60 % des cas et font une grande partie du pronostic fonctionnel de la maladie. Il peut s'agir d'une uvéite antérieure avec le risque d'atteinte purulente (hypopion) : il s'agit plus souvent d'une uvéite postérieure avec vascularite rétinienne (figure II.4.3, cahier couleur) pouvant amener à la cécité.



## Critères diagnostiques de la maladie de Behçet

## • D'après Mason et Barnes (1969)

## Critères majeurs

- aphte buccal
- aphte génital
- uvéite
- lésions cutanées

## Critères mineurs

- thrombo-phlébite
- lésions digestives
- arthrite
- manifestations cardio-vasculaires
- manifestations neurologiques
- antécédents familiaux

**Diagnostic positif : 3 critères majeurs ; 2 critères majeurs + 2 mineurs**

## • D'après l'International Study Group for Behçet's disease (1990)

## Critère majeur

Aphthose buccale récidivante : 3 poussées au moins sur une période de 12 mois.

## Critères mineurs

Aphthose génitale récidivante.

Atteinte oculaire : uvéite antérieure ou postérieure, suspension cellulaire dans le vitré, vascularite rétinienne.

Manifestations cutanées : érythème noueux, pseudo-folliculite, lésions papulopustuleuses, nodules acnéiformes en dehors de la période pubertaire et en dehors de tout traitement corticoïde.

Positivité de l'intradermoréaction à l'eau : pathergie constatée par un clinicien (pustule aseptique développée au point de ponction à la 24<sup>e</sup>-48<sup>e</sup> heure).

**Diagnostic positif : critère majeur + 2 critères mineurs**

## ■ Signes articulaires

L'atteinte articulaire est fréquente et peut être inaugurale de la maladie. Il s'agit d'arthralgies ou d'authentiques arthrites à type de mono- ou d'oligoarthrites prédominant sur les grosses articulations. Ce rhumatisme est non érosif. Le liquide articulaire est très inflammatoire, riche en polynucléaires neutrophiles (souvent plusieurs milliers d'éléments/mm<sup>3</sup>), mais sans germe ni microcristaux. Des atteintes axiales ont été décrites avec sacro-iliite rapprochant la maladie de Behçet des spondylarthropathies.

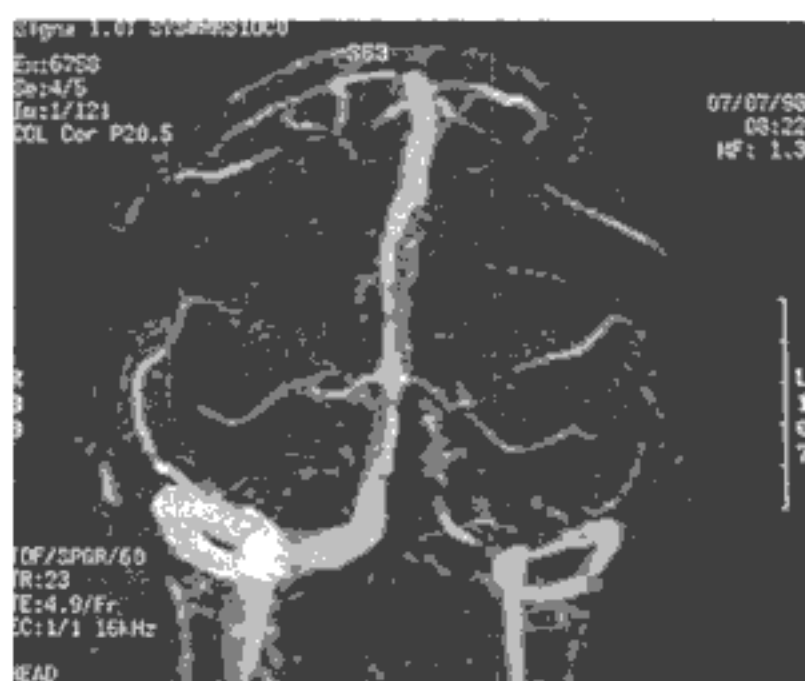
Des associations avec la polychondrite atrophiante ont été rapportées sous le terme de *magic syndrome* : *mouth genital ulcer with inflamed cartilage*.

## ■ Signes neurologiques

Les manifestations neurologiques (15 à 20 % des cas) ont une prédominance masculine (sex-ratio 3/1) et peuvent précéder l'aphthose :

- *Méningite, méningo-encéphalite* : la méningite est souvent latente et toujours aseptique, le LCR est clair, plus souvent lymphocytaire qu'à neutrophiles.
- *Myélite transverse* : rare, elle donne une paraparésie, des troubles sensitifs et sphinctériens.
- *Encéphalite ou encéphalomyélite* : rares mais graves et potentiellement mortelles.
- *Thrombophlébites cérébrales* : elles doivent être redoutées en cas de céphalées et peuvent donner un tableau d'hypertension intracrânienne ; elles sont actuellement dépistées par l'IRM avec séquences de flux (figure II.4.4).
- *Neuropathies périphériques* : exceptionnelles.

► Fig. II.4.4 ►



### ► *Signes digestifs*

Des ulcérations digestives ont été rapportées dans quelques cas de maladie de Behçet, touchant l'œsophage, l'intestin grêle voire le cadre colique. Elles font discuter une maladie inflammatoire du tube digestif dont le diagnostic différentiel est parfois impossible.

### ► *Signes vasculaires*

– Les **thromboses veineuses** sont rencontrées dans plus de 30 % des cas. Elles peuvent être superficielles ou profondes et sont souvent graves avec atteinte des axes ilio-caves ou du tronc porte. Les thromboses veineuses sont volontiers récidivantes et parfois inaugurales.

– L'**atteinte artérielle** apparaît rare mais variable selon les séries, allant de 2 à 30 % des cas. Il s'agit surtout d'anévrisme de l'aorte ou des artères pulmonaires (avec risque d'hémoptysie grave), des artères fémorales ou poplitées. Des anévrismes post-traumatiques peuvent apparaître après ponction artérielle. Des sténoses et des thromboses sont possibles. Des localisations cérébrales ont été rapportées.

### ► *Autres manifestations*

L'atteinte cardiaque est possible sous la forme de péricardites récidivantes, parfois inaugurales, d'atteintes valvulaires, de rares myocardites, d'infarctus du myocarde ou de fibroses endomyocardiques. D'autres manifestations sont possibles : rénales à type de glomérulonéphrite segmentaire et focale, parotidiennes ou testiculaires, ORL avec laryngites et trachéites, pulmonaires avec pleurésie, des fièvres au long cours, rarement des adénopathies médiastinales.

## BIOLOGIE

- Le **syndrome inflammatoire** (augmentation de la VS, de la CRP, du fibrinogène) peut être contemporain des poussées de la maladie lorsqu'il y a atteinte viscérale. Il est parfois absent lorsque la poussée se résume à une atteinte cutanéomuqueuse ou oculaire.
- Ces poussées inflammatoires biologiques peuvent s'accompagner d'une hyperleucocytose à neutrophiles.
- Il n'y a pas d'anomalies de la coagulation dépitables par les techniques actuelles, des anomalies de la fibrinolyse sont ponctuellement rapportées, il n'y a pas de déficit en facteur de la coagulation, pas de fréquence anormale des anticardiolipines.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les atteintes neurologiques aiguës peuvent faire discuter une maladie infectieuse, surtout une listériose ou une tuberculose cérébrale ou une maladie herpétique ; dans certains cas peut être discutée une fibrose multiloculaire. Les formes digestives font discuter la maladie de Crohn qui peut aussi donner des atteintes oculaires, cutanées, muqueuses, et des thromboses vasculaires.

## TRAITEMENT LOCAL

Les aphtes buccaux justifient toujours un traitement local dont le principe est résumé dans le tableau ci-dessous.

### *Traitement local des aphtes buccaux :*

- Suppression des aliments réputés aphtogènes : fruits, oléagineux, fromages à pâte dure, fruits non pelés, fraises, raisins, coca, etc.
- Xylocaïne visqueuse à appliquer avant les repas en cas de poussées très douloureuses.
- Ulcar en sachets bains de bouche.
- Aspirine en sachets bains de bouche.
- Pansoral en application locale.
- Betreval buccal : 5 à 10 tablettes par jour.

## TRAITEMENT GÉNÉRAL

– La **colchicine** peut être prescrite à la posologie de 1 à 2 cp./jour ; elle est volontiers active sur les signes cutanéomuqueux ou articulaires mais peut aussi diminuer la fréquence des poussées oculaires. En cas de grossesse, la colchicine doit être de préférence arrêtée. L'expérience rapportée avec la maladie périodique où la colchicine prévient les complications à type d'amylose a montré que son utilisation était possible au cours de la grossesse mais dans ces conditions une amniocentèse doit être pratiquée. La colchicine peut être prescrite durant **plusieurs années** mais peut entraîner des **leucopénies**, une hypofertilité réversible chez l'homme, des **chutes de cheveux**. Il faut rester vigilant sur la dose toxique puisque la prise de 10 mg en une prise peut être mortelle, entraînant des myolyses et des atteintes cérébrales.

- Les **AINS** et les **antalgiques** peuvent être proposés pour les atteintes articulaires.
- Les **anticoagulants** sont prescrits en cas de thrombose veineuse profonde, parfois dans certaines formes graves vasculaires pendant plusieurs années. La thrombose survenant sur une paroi veineuse inflammatoire, la corticothérapie doit accompagner le traitement anticoagulant.
- L'**aspirine à visée antiagrégante plaquettaire**, de 75 à 300 mg/24 h, peut être utile en prévention des thromboses vasculaires et peut être associée à la colchicine au long cours.
- Les **cyclines** en cure de 2 à 3 mois peuvent améliorer l'atteinte cutanéomuqueuse.
- Les **corticoïdes** sont indispensables en cas d'atteinte viscérale, notamment oculaire, cérébrale ou en cas d'atteinte vasculaire. Ces formes nécessitent une corticothérapie à faible posologie en entretien.
- Les **immunosuppresseurs** sont réservés aux **formes graves** de la maladie, répondant peu ou pas à la corticothérapie, surtout en cas d'atteinte oculaire, neurologique ou artérielle :

- L'**Imurel** et l'**Endoxan** ont été proposés dans les formes oculaires graves, le **Méthotrexate** à faible posologie (7,5 mg/semaine) paraît efficace sur l'œil, la **ciclosporine** et l'**interféron  $\alpha$**  paraissent intéressants en cas d'échec des autres thérapeutiques pour les atteintes oculaires.

- Le **thalidomide** (de 50 à 200 mg/j en attaque) peut être nécessaire dans les formes cutanéomuqueuses graves et récidivantes. Sa prescription est soumise à une législation stricte : elle doit être hospitalière, le malade apporte son consentement écrit, une contraception efficace est indispensable chez la femme en phase d'activité génitale. En période de traitement chez l'homme, toute conception doit être évitée par une contraception locale. Donnée initialement comme un hypnotique, il doit être prescrit le soir, il peut entraîner des xéroses cutanées, des somnolences, des troubles digestifs, des vertiges. Outre son risque tératogène, il est neurotoxique, entraînant des neuropathies axonales à prédominance distale et essentiellement sensitive, imposant une surveillance électromyographique annuelle.

- L'**interféron  $\alpha$**  apparaît efficace dans les formes oculaires graves mais apporte aussi un bénéfice sur les atteintes cutanéomuqueuses voire articulaires. Son action est rapide et pourrait permettre une épargne cortisonique.

Les **anti-TNF** semblent prometteurs dans les formes sévères et réfractaires, mais doivent faire l'objet d'études complémentaires pour mieux en préciser les indications et les modalités d'administration dans cette maladie.

# Sarcoïdose systémique

5

BENOÎT WALLAERT, ÉRIC HACHULLA

- CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE
- MANIFESTATIONS MÉDIASTINO-PULMONAIRES
- MANIFESTATIONS EXTRATHORACIQUES
- ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC
- ÉVOLUTION ET PRONOSTIC
- TRAITEMENT
- INDICATIONS

L'alvéolite est caractérisée par un afflux, au sein de l'alvéole et de l'interstitium pulmonaire, de lymphocytes T et de macrophages. Le lavage broncho-alvéolaire révèle une augmentation de la cellularité totale et des modifications de la répartition cellulaire, avec élévation du pourcentage des lymphocytes T. Ces lymphocytes T sont essentiellement constitués de lymphocytes T CD4 activés, sécrétant de l'interleukine 2 et un facteur chimiotactique des monocytes MCP-1. L'augmentation de la sécrétion des gammaglobulines est liée à l'effet amplificateur sur les B lymphocytes.

Les macrophages sont également activés, comme le montrent la production de radicaux libres de l'oxygène, la sécrétion de monokines et en particulier d'interleukine 1 (facteur activant les lymphocytes) et de facteurs de croissance des fibroblastes.

Cet afflux de cellules immunocompétentes dans les sites sarcoïdiques se fait aux dépens de la périphérie, et l'on observe dans le sang circulant une lymphopénie, une diminution des lymphocytes T et du rapport CD4/CD8. Cet abaissement de l'immunité cellulaire explique la négativation des tests cutanés d'hypersensibilité retardée.

Le granulome sarcoïdique (cellules épithélioïdes et cellules géantes) sécrète de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 dont l'élévation est un argument de diagnostic et un critère d'activité de la maladie. Il est également le siège d'une hydroxylation en 1 de la vitamine D, et cette production de 1,25 hydroxycalciférol est responsable de l'hypercalciurie et de l'hypercalcémie.

La fibrose ne s'observe que dans les cas d'évolution défavorable.

L'origine de cet afflux cellulaire dans les sites sarcoïdiques et le stimulus des cellules sont inconnus.

## ■ CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

— La radiographie de thorax systématique constitue le mode de découverte le plus fréquent (près d'une fois sur deux), à l'occasion de signes fonctionnels respiratoires non spécifiques comme la toux irritative, non productive, et la dyspnée d'effort.



- Parfois, c'est une altération modérée de l'état général marquée essentiellement par une asthénie. La fièvre et l'amaigrissement sont exceptionnels, sauf au cours du syndrome de Löfgren.
- Dans 1/4 à 1/3 des cas, la maladie sera découverte à l'occasion d'une localisation extrathoracique.
- Dans 5 à 10 % des cas, la maladie débute de façon aiguë par un *syndrome de Löfgren*, associant un érythème noueux, des arthralgies ou arthrites, des adénopathies médiastinales (figure II.5.1).

► **Fig. II.5.1** Aspect caractéristique des adénopathies interbronchiques. ►



#### Manifestations cliniques observées au cours du syndrome de Löfgren

|                                                |      |
|------------------------------------------------|------|
| Arthralgies                                    | 68 % |
| Fièvre                                         | 38 % |
| Manifestations respiratoires (toux ou dyspnée) | 13 % |
| Lésions cutanées granulomateuses               | 13 % |
| Arthrites                                      | 13 % |
| Hépatomégalie                                  | 6 %  |
| Manifestations oculaires                       | 5 %  |
| Adénopathies superficielles                    | 4 %  |
| Splénomégalie                                  | 2 %  |
| Hypercalcémie                                  | 2 %  |
| Hypertrophie des glandes salivaires            | 1 %  |
| Atteinte du système nerveux central            | 1 %  |

## MANIFESTATIONS MÉDIASTINO-PULMONAIRES

### Formes médiastino-pulmonaires de la sarcoidose

- Type I (50 % des cas) : Les adénopathies médiastinales sont latéro-trachéales, plus souvent droites, avec adénopathies hilaires en général bilatérales, de taille variable, symétriques, non compressives. La majorité des types I sont asymptomatiques, découverts à l'occasion d'un érythème noueux ou d'une arthrite de cheville ou d'une paralysie faciale périphérique.

suite ►

– Types II et III : Atteinte du parenchyme pulmonaire avec (type II) ou sans (type III) adénopathies hilaires ou médiastinales. L'atteinte parenchymateuse est à type d'infiltrat interstitiel, micronodulaire, bilatéral et symétrique, prédominant dans les régions moyennes et supérieures (typiquement régions postérieures des lobes supérieurs). Les lésions macronodulaires sont beaucoup plus rares. Environ 1/3 des types II et III sont découverts à l'occasion d'une radiographie systématique. Les signes fonctionnels sont à type de dyspnée d'effort, de toux sèche ou productive, parfois accompagnés de signes généraux.

– Dans le type III, les adénopathies médiastinales ont disparu et il ne persiste que des images parenchymateuses, le plus souvent nodulaires et/ou linéaires.

– Type IV : Stade de fibrose pulmonaire irréversible (10 % des cas de sarcoïdose médiastino-pulmonaire). La dyspnée d'effort est constante, des râles crépitants peuvent être perçus aux bases. Le scanner en coupe fine confirme l'évolution fibrosante avec destruction de parenchyme pulmonaire. La fibrose est destructrice, rétractile, avec ascension des coupes diaphragmatiques, atelectasies segmentaires et lésions d'emphysème.

*Évolution :*

Type I = résolution spontanée dans 80 % à 5 ans, parfois persistance des signes radiologiques (10 % des cas), parfois passage au type II (10 % des cas).

Type II = 2/3 de résolution spontanée à 5 ans

Type III = 1/3 de résolution à 5 ans

Elles sont classées en quatre types radiologiques.

– Le type 0 correspond à l'image thoracique normale, au cours d'une sarcoïdose extrathoracique.

– D'autres aspects sont rares ou exceptionnels : adénopathies calcifiées, images excavées, compressions bronchiques ou vasculaires, greffe aspergillaire, épanchements pleuraux.

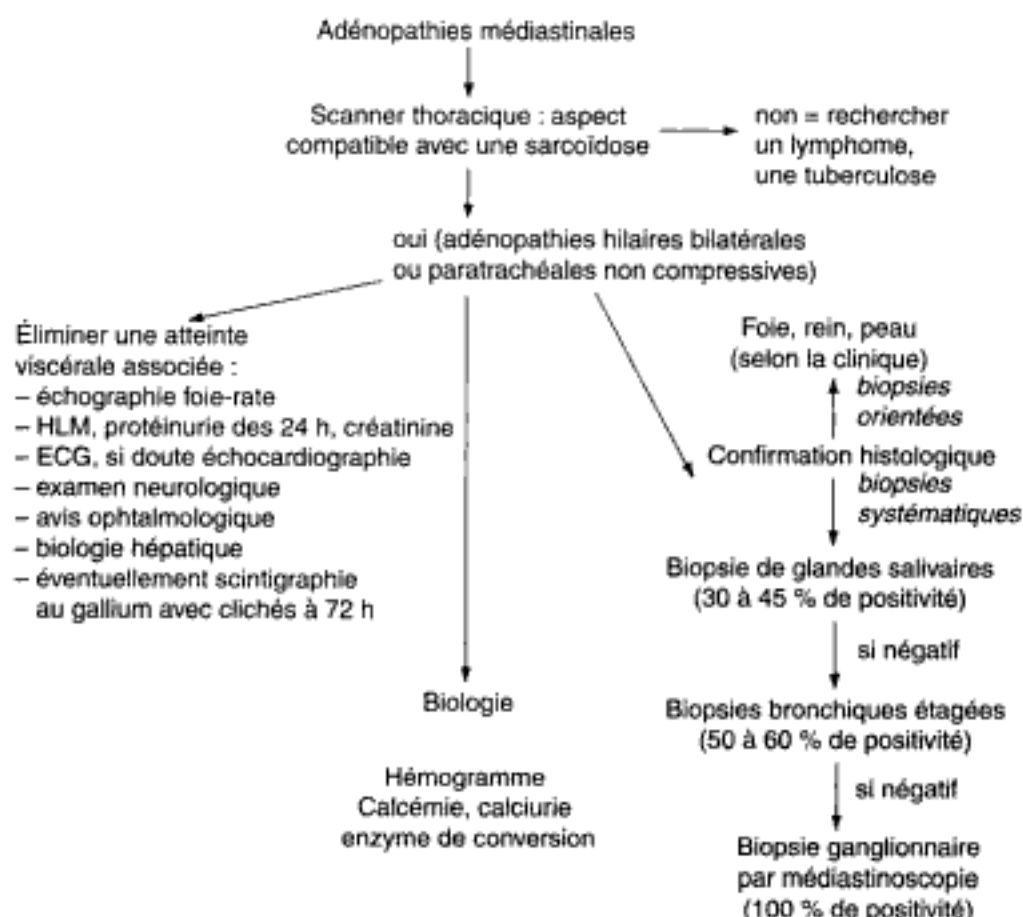
– Lorsqu'il existe des images parenchymateuses, les épreuves fonctionnelles respiratoires révèlent un trouble ventilatoire restrictif avec ou sans trouble de la diffusion du CO. Les gaz du sang sont normaux sauf dans les formes évoluées. Le trouble ventilatoire obstructif est plus rare ; il traduit l'atteinte bronchique et bronchiolaire prédominante et est le plus souvent de mauvais pronostic.

– L'épreuve d'effort est un élément clé pour préciser les mécanismes responsables de la dyspnée du patient : altération de la mécanique ventilatoire, des échanges gazeux, atteinte cardiaque par insuffisance chronotrope à l'exercice, atteinte musculaire périphérique.

## MANIFESTATIONS EXTRATHORACIQUES

### Formes extrapulmonaires de la sarcoïdose (type 0)

- Adénopathies superficielles avec ou sans hépatomégalie et splénomégalie.
- Atteinte oculaire avec uvéite antérieure voire uvéite postérieure.
- Formes cutanées nodulaires ou d'érythème noueux.
- Atteinte osseuse avec polyarthrite ou ostéomédullaire.
- Ostéite (ostéite de Perthes-Jugling).
- Atteinte musculaire, parfois pseudo-tumorale.
- Atteinte des glandes salivaires ou lacrymales.
- Atteinte cardiaque avec risque de troubles de la conduction et troubles du rythme.
- Atteinte neurologique à type de méningite lymphocytaire, d'atteinte des nerfs crâniens, de méningoencéphalite ou de myélite, voire de localisation hypothalamo-hypophysaire.
- Atteinte rénale avec hypercalciurie ou néphropathie granulomateuse.



NB : - la biopsie d'érythème noueux est inutile

- un taux normal d'enzyme de conversion n'élimine pas le diagnostic de sarcoïdose

## ► Adénopathies périphériques et splénomégalie

Des adénopathies superficielles, le plus souvent cervicales ou sus-claviculaires, s'observent dans 20 % des cas environ, sauf chez le sujet noir où elles sont beaucoup plus fréquentes. Elles ont l'intérêt d'être un site de biopsie d'accès facile. Une splénomégalie, parfois très volumineuse, est plus rare.

## ► Manifestations oculaires

Survenant dans 15 % des cas, elles sont un des signes de gravité de la maladie :

- nodule sarcoïdosique de la conjonctive,
- chorioretinite,
- uvéite antérieure.

Le syndrome de Heerfordt associe une parotidite, une atteinte du VII et une irido-cyclite.

## ► Manifestations cutanées

Sauf pour l'érythème noueux du syndrome de Löfgren, elles s'observent en général dans les formes chroniques de la maladie et dans moins de 10 % des cas. Il s'agit de lésions infiltratives, fermes, enchâssées dans le derme, non inflammatoires, de couleur rouge violacée ou brunâtre, laissant apparaître des granulations orangées à la vitropression. On distingue :

- *Sarcoïdes à petits nodules* : ce sont des papules de quelques millimètres.
- *Sarcoïdes à gros nodules* : ils sont plus volumineux, jusqu'à 1 ou 2 cm.
- *Lupus pernio* : ce sont des lésions en placards rouges ou violacés de la face.

### ► Atteintes osseuses

L'ostéite de Perthes-Jugling est rare : 5 % des cas environ. L'aspect le plus typique correspond à des microgéodes des os des extrémités : métaphyse des phalanges ou du métacarpe. Des lésions kystiques, bulleuses, ou un aspect grillagé sont plus rares.

### ► Manifestations articulaires

En dehors du syndrome de Löfgren, l'arthrite aiguë ou subaiguë sarcoïdique est rare. D'exceptionnelles observations de polyarthrite chronique déformante ont été rapportées.

### ► Manifestations salivaires

Des tuméfactions des glandes salivaires (parotidite, sous-maxillite) et lacrymales peuvent réaliser un syndrome de Mikulicz. L'inflammation glandulaire peut évoluer vers le syndrome sec.

### ► Manifestations cardiaques

Si la localisation cardiaque du granulome sarcoïdique apparaît fréquente, comme le suggèrent les résultats des scintigraphies au thallium, son expression clinique est exceptionnelle : des troubles du rythme ou de la conduction auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire peuvent être responsables de mort subite.

### ► Manifestations neurologiques et neuro-endocriniennes

Elles sont rares :

- méningite lymphocytaire souvent latente,
- atteinte des nerfs crâniens et le plus souvent du VII (figure II.5.2, cahier couleur),
- myélite,
- atteinte cérébrale exceptionnelle pouvant réaliser des syndromes ischémiques par localisation artérielle de la maladie ou des syndromes pseudo-tumoraux par infiltration sarcoïdique du tissu cérébral.

D'exceptionnelles observations d'atteinte hypothalamo-hypophysaire ont été décrites : diabète insipide, hypopituitarisme antérieur, ou panhypopituitarisme.

### ► Manifestations rénales

La plus fréquente est la néphrocalcinose secondaire à l'hypercalciurie. L'infiltration rénale par des granulomes sarcoïdiques n'est pas rare, mais elle ne se complique qu'exceptionnellement d'insuffisance rénale. Les quelques cas de glomérulopathie sont d'imputation discutable.

### ► Manifestations digestives et hépatiques

Les biopsies hépatiques systématiques ont montré la plus grande fréquence des nodules sarcoïdiques du parenchyme hépatique. L'hépatomégalie ou des perturbations fonctionnelles hépatiques sont cependant très rares. Des localisations gastriques ou intestinales se limitent à quelques cas.



## ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

### ■ *Éléments d'orientation*

#### ■ **Anergie tuberculinique**

Elle s'observe dans 80 % des cas. La positivité de l'intradermo-réaction négative peut avoir une double signification : guérison de la maladie, ou surinfection bacillaire.

#### ■ **Signes biologiques**

Le syndrome inflammatoire, avec élévation de la vitesse de sédimentation et hypergammaglobulinémie, est inconstant : parfois, il existe une discrète lymphopénie. Une hypercalciurie est découverte dans 20 % des cas, l'hypercalcémie est plus rare (moins de 10 % des cas).

L'**enzyme de conversion de l'angiotensine 1** est d'autant élevée que la sarcoïdose est active et diffuse.

Cette élévation est évocatrice mais non spécifique, pouvant s'observer au cours des différentes granulomatoses pulmonaires et des microangiopathies.

#### ■ **Alvéolite lymphocytaire**

Le lavage broncho-alvéolaire révèle une augmentation de la cellularité, une augmentation du pourcentage de lymphocytes (supérieur à 15 %) témoin de l'activité de la maladie. Ces anomalies peuvent exister au cours des sarcoïdoses extrathoraciques où elles apportent un argument diagnostique non négligeable. La découverte d'une augmentation du pourcentage des polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles, en dehors de toute surinfection bronchique, est classiquement observée dans les formes de type IV mais n'a pas de valeur pronostique.

#### ■ **La scintigraphie au gallium**

Elle a une faible valeur diagnostique.

### ■ *Éléments de certitude*

Le diagnostic de sarcoïdose repose sur la conjonction de signes cliniques et paracliniques compatibles et la mise en évidence du granulome épithélioïde et géantocellulaire sans nécrose caséeuse.

Chaque fois que cela est possible, on réalisera une biopsie d'un élément superficiel : peau, adénopathie. La biopsie des glandes salivaires accessoires est un geste anodin susceptible de confirmer le diagnostic dans 30 à 40 % des cas. Les biopsies bronchiques étagées multiples des éperons restent la technique de référence. La biopsie pulmonaire transbronchique est très utilisée dans les localisations parenchymateuses. La rentabilité est de 80 %. En cas d'échec, on peut réaliser une biopsie d'adénopathies médiastinales par médiastinoscopie.

## ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

### ■ *Évolution*

Elle est, dans la plupart des cas, spontanément favorable après une période d'évolution très variable, de plusieurs mois ou de plusieurs années. L'évolution vers la fibrose pulmonaire ne s'observe que dans 5 à 8 % des cas.



Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique et paraclinique régulière pour dépister à temps les sujets dont l'évolution pourrait se faire vers la fibrose ou l'apparition de nouvelles manifestations.

*Critères d'activité de la sarcoïdose (d'après J Mana et coll., 1999)*

Signes cliniques compatibles avec la sarcoïdose  
Anomalies de la radiographie de thorax (adénopathie médiastinale ou infiltration pulmonaire)  
Diminution de la capacité vitale ou de la DLCO (< 80 % de la théorique)  
Augmentation de la calcémie (> 105 mg/L ou 2,6 mmol/L)  
Augmentation du taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine  
Hyperfixation à la scintigraphie au gallium  
Alvéolite lymphocytaire (> 14 % au lavage bronchiolo-alvéolaire)  
Histologie positive

## ► Pronostic

Il est en règle difficile à établir lors du premier examen. Les critères pronostiques les plus fiables sont d'ordre épidémiologique, clinique, radiologique et fonctionnel. En pratique, le pronostic est établi par la surveillance des paramètres cliniques et paracliniques.

| Critères pronostiques                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Défavorables                                                                                                                                                                                                                        | Favorables                                                                                                                   |
| <b>Majeurs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– début après 40 ans</li> <li>– chronicité</li> <li>– types 3/4 radiographiques</li> <li>– syndrome obstructif</li> <li>– localisations extra-respiratoires graves</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– érythème noueux</li> <li>– début récent</li> <li>– type 1 asymptomatique</li> </ul> |
| <b>Mineurs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– origine africaine noire ou antillaise</li> <li>– dissémination</li> <li>– progression rapide</li> <li>– antécédent familial de sarcoïdose grave</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– antécédent familial de sarcoïdose favorable</li> </ul>                              |

## ► TRAITEMENT

### ► Méthodes

#### ► Abstention thérapeutique

C'est le cas le plus fréquent, sous réserve d'une surveillance régulière.

#### ► Corticothérapie

La dose d'attaque est en général de 0,5 mg par kilo et par jour. Dès qu'il n'existe plus de signe d'évolutivité, elle est progressivement diminuée jusqu'à une dose d'entretien minima efficace. Le sevrage progressif sera tenté. Il est fréquent que la corticothérapie soit très prolongée : 3 années ou plus.

### ► **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Ils peuvent être prescrits au cours des formes aiguës, comme dans le syndrome de Löfgren.

### ► **Indications**

#### ► **Abstention thérapeutique**

Elle est justifiée au cours du syndrome de Löfgren, des stades I et des stades II asymptomatiques.

#### ► **Corticothérapie**

Certaines atteintes viscérales sont des indications formelles de corticothérapie : uvéite postérieure, atteinte rénale, atteintes neurologiques ou cardiaques symptomatiques. L'hypercalcémie est également une indication de corticothérapie. Elle est également indiquée lorsqu'il existe des manifestations fonctionnelles respiratoires invalidantes et lorsque l'on assiste à une dégradation progressive des épreuves fonctionnelles respiratoires.

# Les mastocytoses

# 6

DELPHINE STAUMONT-SALLÉ, EMMANUEL DELAPORTE

- ÉPIDÉMIOLOGIE
- CLINIQUE
- ANOMALIES BIOLOGIQUES
- DIAGNOSTIC POSITIF
- CLASSIFICATION DES MASTOCYTOSES
- ÉVOLUTION ET PRONOSTIC
- TRAITEMENT

Les mastocytoses sont définies par une prolifération primitive anormale des mastocytes dans la peau (mastocytoses cutanées pures) ou dans un ou plusieurs organes autres que la peau (mastocytoses systémiques). Il faut les différencier des hyperplasies mastocytaires, qui sont des proliférations secondaires à certains processus pathologiques, telles que les infections et inflammations chroniques, les néoplasies et les maladies systémiques.

L'étiopathogénie des mastocytoses est encore mal connue. Les mastocytoses seraient assimilables à un syndrome myéloprolifératif, comme en témoignent l'origine hématopoïétique du mastocyte, l'infiltration mastocytaire élective des tissus hématopoïétiques, l'existence d'anomalies chromosomiques (5q et 11q) et la fréquente association à des hémopathies myéloïdes au cours des mastocytoses systémiques. Cependant, l'augmentation du nombre de mastocytes, en particulier dans le cas des mastocytoses cutanées pures, résulterait davantage d'une hyperproduction périphérique de cytokines augmentant localement le nombre ou la durée de vie des mastocytes matures.

Le mastocyte dérive d'un progéniteur hématopoïétique médullaire pluripotent. Sa prolifération est stimulée par deux cytokines, l'IL-3, d'origine lymphocytaire, et le facteur de croissance pour les mastocytes appelé SCF (*Stern Cell Factor*) ou c-kit ligand (ligand du récepteur provenant du pro-oncogène c-kit), produit par les cellules stromales de la moelle osseuse, ainsi que par les kératinocytes et les fibroblastes cutanés. Il s'agit d'une cellule mononucléée dont le cytoplasme contient des granulations denses métachromatiques, colorées en violet par les colorations au Giemsa et au bleu de toluidine. Le mastocyte est situé principalement dans les tissus lymphoïdes, le long des axes vasculo-nerveux et dans le tissu conjonctif, ainsi que dans les tissus présentant une interface avec le milieu extérieur, notamment la peau et le tractus gastro-intestinal. Il joue un rôle effecteur dans la genèse de la réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE, ainsi que dans la défense contre certains parasites, la régulation de la réponse immunitaire et la réponse anti-tumorale, par l'intermédiaire de trois types de médiateurs : des médiateurs pré-formés stockés dans les granules intra-cytoplasmiques et libérés rapidement (histamine, sérotonine, héparine et enzymes protéolytiques telles que chymase et tryptase), des substances néo-formées dérivées de l'acide arachidonique (leucotriènes et facteur activateur des plaquettes ou PAF) et des facteurs de régulation de la réponse immune (facteurs de croissance, cytokines et lymphokines). La dégranulation des mastocytes est déclenchée par des mécanismes immunologiques, après activation de récepteurs membranaires, tels que le récepteur de haute affinité pour l'IgE, les récepteurs des fractions du complément C3a et C5a et les récepteurs de cytokines, ou par des mécanismes pharmacologiques en réponse à des aliments riches en histamine ou histamino-libérateurs, certains médicaments ainsi que des facteurs physiques ou psychiques.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit d'une pathologie rare, touchant autant l'homme que la femme. Le diagnostic se fait surtout dans l'enfance, 55 % des cas débutant entre la naissance et l'âge de deux ans. Les mastocytoses de l'adulte, qui représentent un tiers des cas, peuvent se révéler à tout âge, avec une médiane de 30 ans. Les mastocytoses systémiques représentent 10 % de l'ensemble des mastocytoses et 25 % à 50 % des mastocytoses de l'adulte, contre 2 % seulement chez l'enfant.

Cette affection survient de manière sporadique. Une cinquantaine de cas familiaux ont été recensés, mais la signification pathogénique de cette incidence familiale n'est pas connue.

## CLINIQUE

Les mastocytoses s'expriment cliniquement soit par des symptômes liés à l'infiltration de différents organes par les mastocytes, soit par des manifestations congestives secondaires à la libération de médiateurs sous l'action de stimulations diverses.

### ■ *Signes cliniques liés à l'infiltration mastocytaire*

#### ■ **Atteinte cutanée**

La peau est le tissu le plus souvent atteint au cours des mastocytoses puisque 90 % des sujets présentant une mastocytose systémique ont des lésions cutanées. Celles-ci peuvent être isolées, notamment chez l'enfant, ou associées à une atteinte systémique.

**L'urticaire pigmentaire** (figure. II.6.1, cahier couleur) est la forme clinique la plus fréquente (70 % des cas environ). Elle peut apparaître chez l'enfant ou chez l'adulte. Elle est caractérisée par des macules brunâtres, arrondies ou ovales, fixes, mesurant de quelques millimètres à plusieurs centimètres, et prédominant classiquement sur le tronc. Ces lésions sont prurigineuses et deviennent érythémateuses et papulo-cédémateuses après frottement (signe de Darier, figure. II.6.2, cahier couleur).

D'autres manifestations cutanées sont décrites : des formes nodulaires chez le jeune enfant, au cours desquelles il peut exister une lésion unique (**mastocytome**, figure. II.6.3, cahier couleur) ou des lésions multiples (**mastocytose en plaques et nodules multiples ou forme xanthélasmoïde**) ; une forme télangiectasique chez l'adulte (**telangiectasia macularis eruptiva perstans**, figure. II.6.4, cahier couleur) ; enfin, plus rarement, des **formes cutanées diffuses**, avec une infiltration de l'ensemble du tégument et un risque plus élevé d'atteinte systémique.

Chez l'enfant, la majorité des mastocytoses cutanées sont bénignes et régressent spontanément avant l'adolescence. En revanche, les formes de l'adulte sont en général chroniques et s'inscrivent plus souvent dans le cadre d'une mastocytose systémique.

#### ■ **Atteintes viscérales**

– *Atteinte ostéo-médullaire (90 % des mastocytoses systémiques).* L'atteinte osseuse est rarement symptomatique, responsable de douleurs osseuses,

d'arthralgies, de fractures pathologiques ou de tuméfactions osseuses, mais le plus souvent de découverte radiologique. L'atteinte est en général diffuse, touchant avec prédilection le rachis, les os longs, le bassin, le crâne et les côtes. Les formes mixtes, qui associent des lésions condensantes et lytiques, sont les plus caractéristiques. Les formes purement ostéolytiques sont plus rares et évocatrices si la déminéralisation osseuse est réticulaire, fibrillaire ou granuleuse avec un aspect pseudo-kystique ; elles peuvent également se présenter comme une ostéoporose diffuse, qui doit toujours faire évoquer le diagnostic de mastocytose si elle touche un sujet jeune. Les formes ostéo-condensantes sont plus rares, elles sont plus volontiers circonscrites aux métaphyses des os longs, aux vertèbres et au crâne. L'atteinte osseuse de l'enfant, volontiers mixte et circonscrite, est le plus souvent latente et bénigne, régressant de manière parallèle aux lésions cutanées avant l'âge de la puberté.

– *Atteinte digestive.* L'infiltration du tractus digestif par les mastocytes peut être responsable de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements et d'une diarrhée par syndrome de malabsorption. La symptomatologie digestive est toutefois plus souvent en rapport avec la libération massive de médiateurs mastocytaires (cf. *infra*).

– *Atteinte hépatique* (40 à 70 %), *atteinte splénique* (40 à 60 %), *atteinte ganglionnaire* (25 à 40 % des mastocytoses systémiques) : ces localisations sont liées à une infiltration mastocytaire ou à une hémopathie maligne associée à la mastocytose systémique.

– *Autres atteintes viscérales* : elles sont exceptionnellement rattachées à une infiltration tissulaire par les mastocytes. La prolifération mastocytaire peut être responsable d'une fibrose pulmonaire ou d'une insuffisance cardiaque par atteinte de l'endocarde, du myocarde ou du péricarde.

## ► Manifestations paroxystiques congestives

Ces manifestations fonctionnelles sont secondaires à la libération brutale de médiateurs mastocytaires sous l'influence de divers facteurs non spécifiques. Elles se rencontrent à la fois dans les mastocytoses cutanées pures et les mastocytoses systémiques.

### ► Signes cutanés

- Prurit.
- Dermographisme.
- Bulles. Des bulles peuvent apparaître sur les lésions cutanées de mastocytose, notamment chez le nourrisson (figure. II.6.5, cahier couleur). Des formes bulleuses néonatales ont également été décrites. La formation de bulles résulte de la dégranulation de nombreux mastocytes cutanés, qui induit un œdème dermique majeur.
- Flush. La crise est marquée par une sensation de grande chaleur prédominant au visage et à la partie supérieure du tronc, avec un érythème plus ou moins intense. Cet épisode dure en général de 15 minutes à une heure et est suivi d'une asthénie importante.

### ► Signes viscéraux (pouvant accompagner les épisodes de flush)

- **Signes digestifs** : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ; en cas d'hypotension sévère, il faut toujours évoquer la possibilité d'une



hémorragie digestive liée à l'existence d'un ulcère gastro-duodénal, secondaire à l'hyperacidité gastrique provoquée par la libération de grandes quantités d'histamine.

- **Signes cardio-vasculaires** : tachycardie, hypotension artérielle voire choc.
- **Signes neurologiques** : céphalées, lipothymies, pertes de connaissance, crises convulsives.
- **Signes respiratoires** : dyspnée asthmatiforme, dyspnée laryngée, rhinorrhée.

## ANOMALIES BIOLOGIQUES

Le bilan biologique usuel est le plus souvent normal. Les anomalies de l'héogramme, à savoir une anémie, une hyperleucocytose, une éosinophilie, une thrombopénie ou une leucopénie doivent faire rechercher une infiltration mastocytaire de la moelle osseuse ou une hémopathie associée. Il n'existe en principe pas de mastocytes circulants, sauf au cours des rares leucémies à mastocytes (mastocytes circulants > 10 %). Le bilan d'hémostase révèle rarement un allongement du temps de thrombine expliqué par la libération d'héparine par les mastocytes. Le bilan lipidique peut objectiver dans 10 à 20 % des cas une hypocholestérolémie, secondaire à l'activation de la lipoprotéine lipase par l'héparine mastocytaire.

## DIAGNOSTIC POSITIF

### ■ *Diagnostic de mastocytose*

#### ■ **Histologie**

Le diagnostic de mastocytose repose sur l'examen anatomopathologique du tissu atteint.

La biopsie ostéomédullaire est indispensable pour poser le diagnostic de mastocytose systémique. Le laboratoire doit être prévenu de la suspicion du diagnostic, afin que des colorations au bleu de toluidine et au Giemsa soient réalisées. Dans 90 % des cas de mastocytoses systémiques, l'examen histologique objective une augmentation du nombre de mastocytes médullaires, formant des agrégats d'au moins 5 mastocytes, le long des travées osseuses et autour des vaisseaux, parfois associée à une myélofibrose. Cet examen permet aussi d'éliminer une hémopathie associée.

La biopsie cutanée doit être réalisée en peau lésée, en évitant tout traumatisme préalable et après une anesthésie locale sans adrénaline afin de limiter le risque de dégranulation mastocytaire. L'atteinte cutanée se définit par une augmentation du nombre des mastocytes (> 10 mastocytes par champ au grossissement X 100). Chez l'enfant, la confirmation histologique d'une urticaire pigmentaire n'est pas nécessaire si le signe de Darier est présent.

#### ■ **Dosage des médiateurs mastocytaires**

Ces dosages ne sont pas de pratique courante et n'ont un intérêt que dans les cas où l'examen histologique n'est pas contributif. Ils doivent être effectués sur des prélèvements répétés, pendant les poussées congestives et à leur décours immédiat. L'histamine sérique et urinaire n'est pas un bon marqueur car son augmentation est inconstante et non proportionnelle à l'importance des symptômes et de la prolifération mastocytaire. Le dosage des métabolites urinaires

de l'histamine, notamment l'acide N-méthyl-imidazole acétique, est plus sensible et plus spécifique mais n'est pas réalisable en routine. Le taux d'acide N-méthyl-imidazole acétique est normal au cours des mastocytoses cutanées pures et augmenté au cours des mastocytoses systémiques, de manière proportionnelle à la sévérité des symptômes et de l'infiltration mastocytaire. Le dosage d'autres médiateurs est à l'étude : la prostaglandine D2 (PGD2) et surtout son métabolite urinaire, la tryptase sérique ou l'héparine.

## ► Intérêt du bilan systémique

En cas d'atteinte cutanée isolée, sans manifestations congestives invalidantes et sans argument clinique en faveur d'une localisation viscérale, l'examen clinique et un hémogramme sont en règle générale suffisants, sauf lorsqu'il s'agit d'une mastocytose cutanée diffuse, au cours de laquelle l'atteinte systémique est plus fréquente.

Un bilan permettant le diagnostic d'une mastocytose systémique doit être réalisé dans les cas suivants :

- Mastocytose cutanée associée à une altération de l'état général et/ou à des manifestations cliniques orientant vers une localisation viscérale.
- Mastocytose cutanée associée à des manifestations congestives fréquentes, invalidantes ou d'aggravation récente inexpliquée ou manifestations congestives associées à une atteinte cutanée discrète ou ancienne, surtout chez l'adulte.
- Manifestations congestives isolées.
- Manifestations cliniques orientant vers une localisation viscérale, peu spécifiques lorsqu'elles sont isolées mais évocatrices quand elles sont associées entre elles.

### *Bilan de mastocytose systémique*

**Biologie** : NFS-plaquettes, bilan hépatique, bilan de malabsorption

Ponction-biopsie ostéo-médullaire

**Radiographies standards du squelette**, pour certains scintigraphie osseuse au Tc 99m ± biopsies osseuses

Radiographie de thorax

Électrocardiogramme ± échographie cardiaque

Échographie et/ou tomodensitométrie de l'abdomen, voire ponction-biopsie hépatique

Biopsie ganglionnaire si adénopathie

Fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies

Bilan biologique, coloscopie totale avec biopsies et transit du grêle si suspicion de syndrome de malabsorption

## ► CLASSIFICATION DES MASTOCYTOSES

### *Classification de Travis modifiée par Metcalfe en 1990*

1. Mastocytose cutanée  
Urticaire pigmentaire, mastocytome solitaire, mastocytose cutanée diffuse
2. Mastocytose systémique non agressive avec ou sans atteinte cutanée  
Infiltration mastocytaire d'au moins un organe interne (moelle osseuse, tractus gastro-intestinal, squelette)
3. Mastocytose associée à un désordre hématologique avec ou sans atteinte cutanée  
Leucémie, lymphome, myélodysplasie ou syndrome myéloprolifératif
4. Mastocytose avec lymphadénopathie et hyperéosinophilie
5. Leucémie à mastocytes

## ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

Chez l'enfant, les mastocytoses cutanées ont en règle générale un excellent pronostic, avec disparition complète des lésions cutanées avant l'âge de la puberté. Les formes agressives de l'enfant sont représentées par les mastocytoses bulleuses du nourrisson au cours desquelles l'apparition de bulles dans la période néo-natale constituerait un facteur de mauvais pronostic, avec un plus grand risque d'atteinte systémique et de décès par état de choc, hémorragie digestive et syndrome de malabsorption. Chez les plus grands enfants, le risque d'atteinte systémique au cours d'une urticaire pigmentaire est plus faible que chez l'adulte. Le pronostic des mastocytoses systémiques est lié aux atteintes viscérales et au risque d'hémopathie associée (20 à 35 % des cas). Il existe des signes péjoratifs permettant de prédire un plus grand risque d'hémopathie : l'absence d'urticaire pigmentaire ou sa disparition, l'absence de signes cutanés en général, la présence d'une anémie, de fractures pathologiques et d'atypies morphologiques des mastocytes.

## TRAITEMENT

Le traitement des mastocytoses est purement symptomatique.

### ► Règles hygiéno-diététiques

Elles visent à éviter les différents facteurs susceptibles de déclencher la dégranulation mastocytaire. En pratique, ces recommandations sont à adapter à la gravité des manifestations congestives et au degré de corrélation suspectée entre le stimulus et la survenue de la crise. La prescription de régimes alimentaires contraignants doit ainsi être réservée à d'exceptionnels cas gravissimes ; chez l'enfant présentant une urticaire pigmentaire banale, il faut se contenter de l'éviction des fraises et des bananes. Parmi les médicaments utilisés en pratique courante, il faut surtout éviter les opiacés comme la codéine, qui peut être présente dans des sirops anti-tussifs, et l'aspirine. L'anesthésiste doit être prévenu en cas d'intervention chirurgicale. Une préparation par anti-H1 et anti-H2 est alors indispensable, et il faudra être prêt à traiter par adrénaline en cas de choc débutant. Les mêmes précautions sont à prendre en cas d'examen radiologique avec injection de produits de contraste iodés. Un kit d'injection d'adrénaline doit être en possession du patient lorsqu'un stimulus connu de crise grave risque de se produire, comme les piqûres d'hyménoptères.

### ► Propositions thérapeutiques

#### ► Anti-histaminiques

– Anti-H1. Ils sont à la base du traitement des mastocytoses. Ils sont surtout efficaces sur le prurit et les flushs. La molécule la plus utilisée est l'hydroxyzine (*Atarax*) mais les anti-H1 de nouvelle génération, qui ont l'avantage d'être peu sédatifs, semblent aussi efficaces que l'hydroxyzine, aucune étude contrôlée n'ayant cependant prouvé leur supériorité.

– Anti-H2

- La cimétidine (*Tagamet*) et la ranitidine (*Raniplex*) sont indiquées en cas de manifestations digestives car elles diminuent l'hyperacidité gastrique secondaire à la libération d'histamine.

*Facteurs induisant la dégranulation des mastocytes**Médicaments à éviter :*

- acide salicylique et ses dérivés dont l'aspirine
- amines : morphine, codéine, opiacés, amphétamines
- certains antibiotiques contenus dans des pommades, des solutions nasales et des collyres : polymyxine B, colimycine, néomycine
- anesthésiques : curare, halothane, turbocarine
- anti-hypertenseurs : réserpine, hydralazine
- produits de contraste iodés
- divers : dextrans, quinine, scopolamine, pilocarpine, chymotrypsine, ACTH, thiamine

*Aliments déconseillés :*

- aliments riches en histamine : boissons fermentées (vin, bière), charcuteries, conserves (notamment de poissons et de petit pois), poissons surgelés, fruits de mer, tomates, épinards
- aliments histamino-libérateurs : alcool, crustacés, blanc d'œuf, tomates, épices, fraises, bananes, ananas, fruits exotiques, cacahuètes, noix, noisettes, chocolat

*Facteurs physiques :*

- thermiques : variations brutales de température, hyperthermie
- traumatiques : accidents, gestes invasifs, interventions chirurgicales
- effort physique soutenu
- piqûres d'insectes et venins de serpent

- Les anti-H1 et les anti-H2 sont associés en cas de symptomatologie importante ou résistante et en prévention des chocs anaphylactiques.

**► Inhibiteurs de la dégranulation mastocytaire**

- Le cromoglycate disodique (*Nalcron*) est parfois efficace par voie orale sur les manifestations digestives.
- Le kétotifène (*Zaditen*), qui a également une action anti-H1, serait efficace sur les manifestations gastro-intestinales, mais aussi sur les flushs et le prurit. Aucune étude n'a cependant prouvé sa supériorité par rapport à l'hydroxyzine.

**► Corticothérapie générale**

Elle doit être réservée aux syndromes de malabsorption sévères avec ascite et à la prise en charge des manifestations paroxystiques graves.

**► Autres traitements**

- Acide salicylique : cette molécule est parfois efficace sur les symptômes en rapport avec la libération de PGD<sub>2</sub>, comme la diarrhée, les flushs et les accidents hypotensifs ; son utilisation est cependant très controversée car elle peut provoquer une dégranulation mastocytaire.
- Autres molécules dont l'utilisation reste anecdotique : inhibiteurs de l'histidine décarboxylase, nifédipine (*Adalate*), inhibiteurs du PAF (BN52063).
- Traitement des atteintes cutanées : corticothérapie locale, PUVA-thérapie dont les effets sont suspensifs.
- Traitement des atteintes osseuses : les douleurs osseuses sont mal calmées par le fluorure de sodium et le calcium et semblent mieux répondre au pamidronate, qui permet également dans certains cas d'augmenter la densité minérale osseuse rachidienne.
- Traitement des mastocytoses agressives : interféron  $\alpha$ , dont l'efficacité est en cours d'évaluation ; les chimiothérapies sont souvent réservées aux mastocytoses avec hémopathies associées ; la splénectomie pourrait améliorer la survie en cas de pancytopenie.



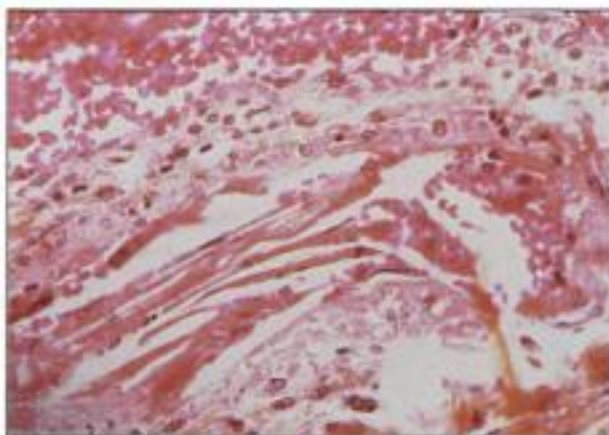
# Cahier couleur



► Fig. I.8.1. Purpura vasculaire



► Fig. I.8.2. Cryoglobulinémie.



► Fig. I.8.3. Mise en évidence dans une artériole musculaire de cristaux de cholestérol d'aspect lancéolé.





► Fig. II.2.1. Érythème en versperilio.



► Fig. II.2.2. Lupus discoïde.



► Fig. II.2.3. Éruption de photo-sensibilisation.



► Fig. II.2.4. Ulcération buccale.



► Fig. II.2.5. Déformation en fuseau des doigts.



► Fig. II.2.7. Livedo reticularis.



► Fig. II.2.8. Pterigium inversus inguis.



► Fig. II.2.9. Sclérodactylie.



► Fig. II.2.10. Acrosclérose.



► Fig. II.2.11. Amincissement des lèvres.



► Fig. II.2.12. Sclérose cutanée.



► Fig. II.2.14a. Mégacapillaires visibles à l'œil nu.



► Fig. II.2.14b. Mégacapillaires, vus en capillaroscopie.



➤ Fig. II.2.16. Parotidite.



➤ Fig. II.2.17. Parotidite.

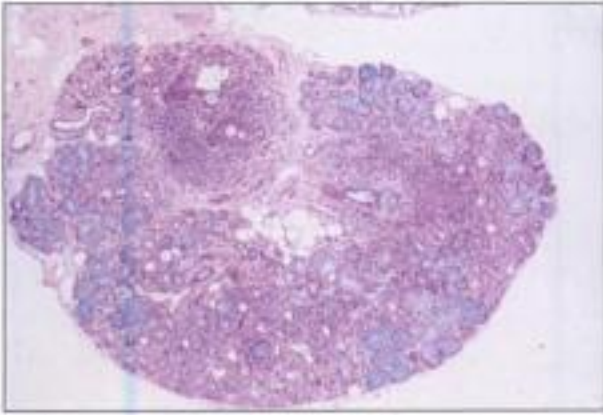


➤ Fig. II.2.18. Kératoconjonctivite sèche mise en évidence par le test au rose de Bengale. Les spots colorés correspondent aux cellules mortes desquamées.



➤ Fig. II.2.19. Langue dépapillée.





► Fig. II.2.20. Biopsie de glandes salivaires accessoires.



► Fig. II.2.21. Livedo à mailles ouvertes.



► Fig. II.2.22. Veines en « vallée ».

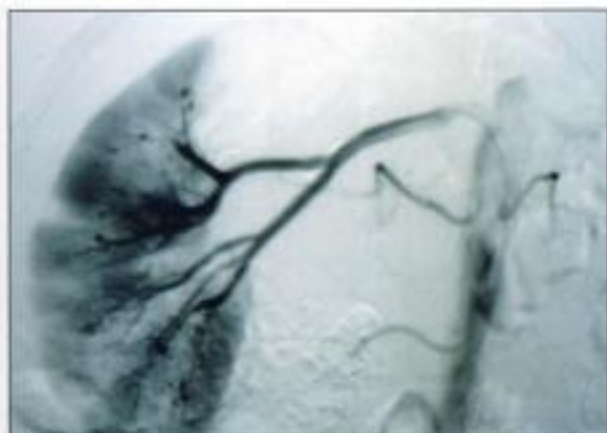




► Fig. II.3.1. Livedo.



► Fig. II.3.2. Gangrène digitale au cours d'une périartérite noueuse.



► Fig. II.3.3. Artériographie : microanévrismes.



► Fig. II.3.7. Nez en « pied de marmite ».



➤ Fig. 11.3.9. Nécroses digitales.



➤ Fig. 11.3.10. Purpura nécrotique.



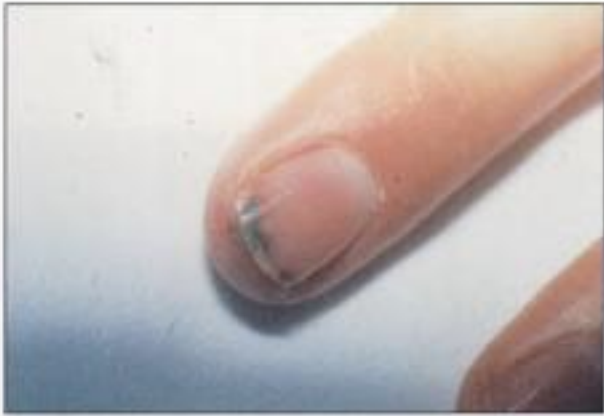
➤ Fig. 11.3.12. Tuméfaction douloureuse de l'artère temporale



➤ Fig. 11.3.13. Nécrose du scalp au cours d'une maladie de Horton diagnostiquée tardivement.



► Fig. II.3.15. Biopsie artérielle.



► Fig. II.3.17. Maladie de Buerger. Hémorragies sous-unguéales.



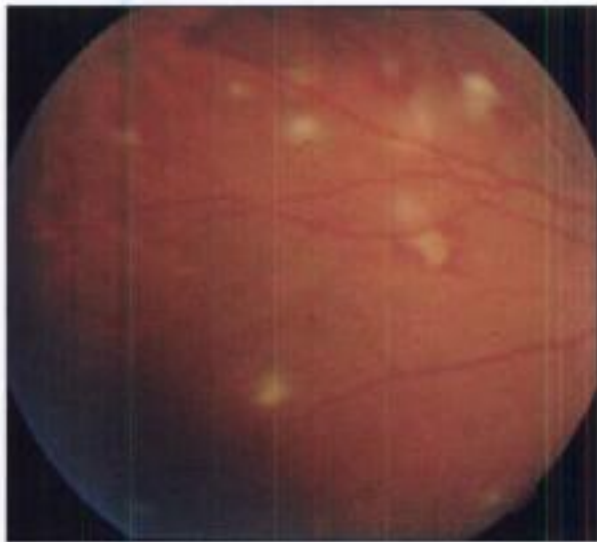
► Fig. II.3.16. Phlébite des veines superficielles.



➤ Fig. II.4.1. Aphtes.



➤ Fig. II.4.2. Pseudofolliculite.



➤ Fig. II.4.3. Vascularite rétinienne.



➤ Fig. II.5.2. Atteinte du nerf facial.





► Fig. II.6.1. Urticaire pigmentaire.



► Fig. II.6.2. Mastocytome avec signe de Darier.



► Fig. II.6.3. Mastocytome.



► Fig. II.6.4. Mastocytose télangiectasique.



► Fig. II.6.5. Mastocytose bulleuse.





► Fig. II.8.2. Aspect typique de polyarthrite rhumatoïde. On observe une tuméfaction des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales, une légère amyotrophie des interosseux et un coup de vent cubital prédominant sur la main gauche.



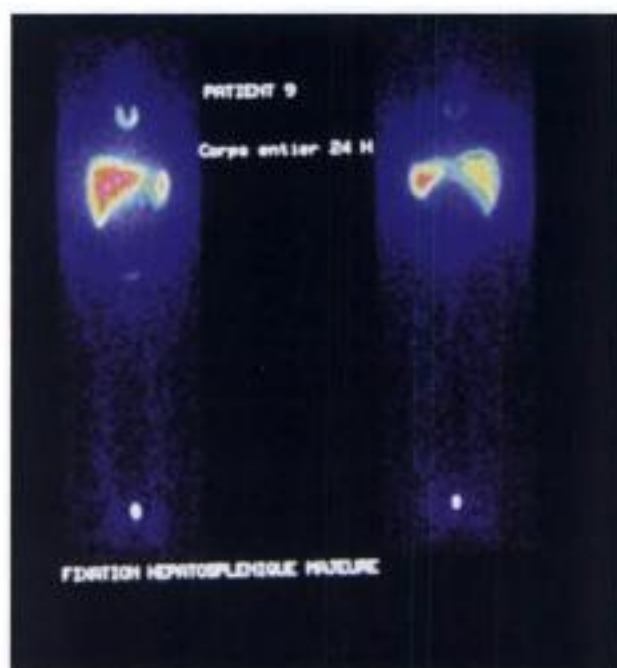
► Fig. II.9.1. Chondrite du pavillon de l'oreille.



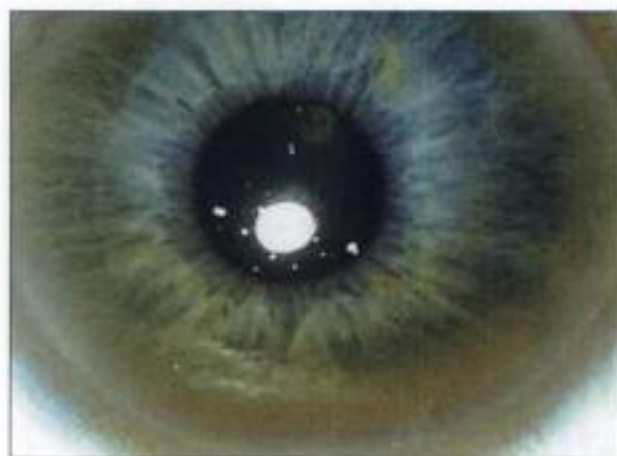
► Fig. II.9.2. Effondrement de la cloison nasale.



► Fig. II.12.2. Purpura ecchymotique.



► Fig. II.12.3. Scintigraphie au composant SAP.



► Fig. II.13.2. Anneau de Kayser-Fleischer.



➤ Fig. II.16.1. Hyperélasticité cutanée.



➤ Fig. II.16.2. Pseudo-xanthome de la région axillaire.



➤ Fig. II.16.3. *Pectus carinatum*.



► Fig. II.17.1. Maladie de Rendu-Osler :  
télangiectasies profuses du visage.  
Noter le tamponnement nasal antérieur témoin  
d'une épistaxis récente.



► Fig. II.17.2. et 3. Maladie de Rendu-Osler : chez une malade de 73 ans, télangiectasies cutanées  
discrètes associées à une atteinte linguale caractéristique.

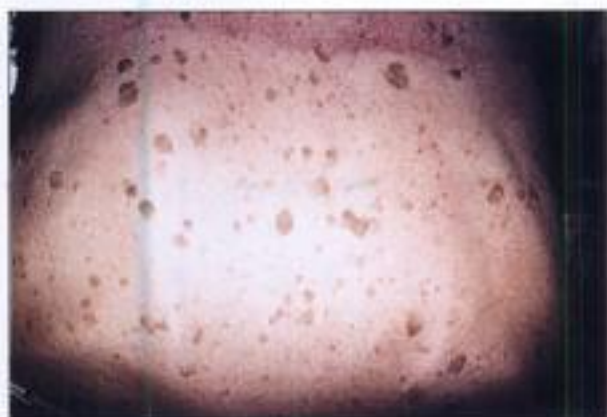




► Fig. II.17.4. et 5. Télangiectasies bénignes héréditaires : chez un enfant de 9 ans, télangiectasies ponctiformes des lèvres et du dos des mains avec halos blanchâtres péri-lésionnels.



► Fig. II.18.1. *Acanthosis nigricans*.



► Fig. II.18.2. Signe de Leser-Trelat.



► Fig. II.18.3. Acrokeratose paranéoplasique de Bazex.



(histiocytoses langerhansiennes, maladie de Erdheim-Chester), même si leur caractère « cancéreux » est difficile à démontrer en l'absence d'anomalie cytogénétique et surtout en raison de leur évolution capricieuse, souvent indolente, parfois auto-résolutive. Le rôle de virus, longtemps suspecté, n'a encore jamais pu être démontré.

## CLASSIFICATION

La classification des histiocytoses prendra en compte la nature des cellules, ainsi que leurs caractéristiques cytologiques, et les tissus atteints (tableau II.7.I).

**Tableau II.7.I** Classification des histiocytoses

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Histiocytoses non langerhansiennes systémiques</b><br>Histiocytoses exogènes (élimination de matériel étranger)<br>Silicone, polyéthylène, paraffine, silicose...<br>Histiocytoses infectieuses<br>Mycobactérioses, autres germes intracellulaires<br>Histiocytoses « de surcharge », héréditaires<br>Maladie de Gaucher, maladie de Fabry, maladie de Farber, maladie de Niemann-Pick, autres maladies lysosomiales, etc.<br>Histiocytoses hémophagocytaires<br>Maladie de Rosai-Dorfman, syndrome d'activation macrophagique<br>Histiocytoses « sporadiques » idiopathiques<br>Maladie de Erdheim-Chester, réticulohistiocytose multicentrique<br>Hémopathies malignes de la lignée monocyttaire, sarcomes à cellules interdigitées |
| <b>Histiocytoses non langerhansiennes essentiellement cutanées</b><br>Xanthogranulomes, histiocytomes, histiocytoses nodulaires...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Histiocytoses langerhansiennes</b><br>Maladie de Hashimoto-Pritzker<br>Maladie de Letterer-Siwe<br>Histiocytoses langerhansiennes mono-tissulaires ou systémiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## HISTIOCYTOSES NON LANGERHANSIENNES

Les histiocytoses non langerhansiennes sont une vaste famille de maladies très disparates qu'il n'est pas possible de décrire ici dans le détail.

Quand un résultat anatomopathologique fait état d'une « histiocytose », il est crucial de situer ce résultat dans son contexte clinique. Une histiocytose (souvent ganglionnaire), composée de macrophages activés, satellites d'un foyer infectieux, tumoral ou inflammatoire chronique identifié, a toutes les chances d'être une **histiocytose réactionnelle**. Si les macrophages semblent avoir eu une activité phagocytaire importante, le diagnostic s'oriente vers une histiocytose infectieuse ou liée à la résorption de matériel exogène ou endogène (voir tableau 7.I).

Les macrophages ont parfois une activité hémophagocytaire, le plus souvent dans un contexte général bruyant (fièvre, altération de l'état général), ce qui oriente vers un **syndrome d'activation macrophagique**, répondant à de très nombreuses causes (tableau II.7.II), et le plus souvent lié à un excès de production de certaines cytokines.

**Tableau II.7.II****Principales causes des syndromes d'activation macrophagique\***

|                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Médicaments : triméthoprime-sulfaméthoxazole, diphenylhydantoïne, carbamazépine, minocycline, phénobarbital                                   |
| Infections : parasites (paludisme, toxoplasmose, anguillulose...), bactéries (pyogènes, tuberculose...), virus (herpesvirus, VIH, coxsackies) |
| Cancers (lymphomes)                                                                                                                           |
| Immunodépression                                                                                                                              |
| Maladies auto-immunes (maladie de Still, lupus)                                                                                               |

\* Les causes des syndromes d'activation macrophagiques sont souvent intriquées et non univoques.

La **maladie de Rosaï-Dorfmann** est une histiocytose rare, le plus souvent ganglionnaire (grosses adénopathies cervicales), rarement extranodale, avec ou sans signes généraux (fièvre, sueurs) et anomalies biologiques (hypergammaglobulinémie polyclonale, polynucléose neutrophile). L'aspect histologique des ganglions est celui d'une histiocytose sinusale et paracorticale avec hémophagocytose, hyperplasie folliculaire et fibrose corticale. Elle est d'évolution capricieuse, peut entraîner des complications compressives, et justifie parfois un traitement spécifique (corticothérapie ou chimiothérapie).

La **maladie de Erdheim-Chester** est une histiocytose sporadique, très rare, très polymorphe cliniquement. Elle touche préférentiellement les os (condensation douloureuse de la corticale des os longs, mais des lésions lytiques sont possibles), mais aussi la peau (xanthomes), le poumon (syndrome interstitiel), l'axe hypothalamo-hypophysaire (diabète insipide). Sa gravité tient à certaines localisations, rétro-orbitaire avec exophtalmie, rétropéritonéale avec compression urétérale, cardio-vasculaire, et à sa résistance aux traitements. Histologiquement elle réalise une histiocytose non langerhansienne composée de macrophages spumeux, entourés généralement d'une réaction inflammatoire polymorphe avec sclérose. Son traitement n'est pas codifié et peut faire appel aux mêmes médicaments que les autres histiocytoses systémiques.

## HISTIOCYTOSES LANGERHANSIENNES

Les histiocytoses langerhansiennes sont avant tout des maladies pédiatriques, même si les formes de l'adulte sont de mieux en mieux connues. Deux formes particulières doivent en être identifiées.

La **maladie de Hashimoto-Pritzker** est une histiocytose périnatale, cutanée (papulo-nodules brunes plus ou moins ulcérées) de l'ensemble du corps, guérissant spontanément au prix de quelques cicatrices.

La **maladie de Letterer-Siwe** est une histiocytose langerhansienne grave, touchant essentiellement le petit enfant (moins de 2 ans), où domine l'atteinte cutanée (intertrigos ulcérés, lésions érythémato-squameuses du cuir chevelu et du tronc) et surtout l'atteinte viscérale de mauvais pronostic (lésions pulmonaires et infiltration histiocytaire du foie, de la rate, des ganglions, et de la moelle osseuse). Les autres lésions décrites au cours des autres histiocytoses langerhansiennes sont possibles. Son pronostic est très réservé en dépit des chimiothérapies. Elle se distingue des autres formes des histiocytoses langerhansiennes du petit enfant, de l'adolescent et de l'adulte par son atteinte « hématologique » et sa gravité, mais des formes intermédiaires sont possibles.

Les autres formes d'histiocytoses langerhansiennes peuvent survenir à tout âge, mais les formes de l'enfant sont plus fréquentes et mieux connues. Il n'est pas encore défini si la maladie est semblable selon les âges, et selon les types d'atteintes (mono- ou pluri-tissulaires). Nous prendrons ici comme type de description l'**histiocytose langerhansienne systémique de l'adulte**.

La maladie touche préférentiellement l'homme (2/3 des cas), jeune (âge médian : 32 ans), mais est possible après 70 ans. Aucun facteur génétique n'a été démontré. Leur physiopathologie est complexe et non entièrement élucidée. Le rôle des protéines membranaires dans leur homing et de certaines cytokines (GM-CSF, TGF bêta) dans les formes systémiques a été évoqué.

Quatre organes sont préférentiellement touchés : les os, la peau, le poumon, et la post-hypophyse.

L'atteinte osseuse est volontiers révélatrice et touche au total 72 % des patients. Les lésions élémentaires sont des lacunes à l'emporte-pièce de quelques mm à quelques cm de diamètre. Elles sont localisées avant tout sur le squelette axial (crâne 52 %, bassin 37 %, vertèbres 30 %, côtes 30 %) mais sont possibles sur les fémurs et les humérus, plus rarement au niveau des extrémités. Les atteintes mandibulaires avec pertes dentaires (35 %) peuvent être isolées ou révélatrices. Les lésions sont souvent multiples, asymptomatiques ou responsables de douleurs inflammatoires. Elles réalisent histologiquement l'aspect de granulome éosinophile riche en cellules CD1a positives. Elles peuvent guérir spontanément et se combler, ou devenir inactives en laissant une lacune responsable de douleurs mécaniques. Elles peuvent se compliquer de fractures ou d'extensions tissulaires juxta-osseuses.

L'atteinte pulmonaire (57 % des patients) peut être isolée (formes souvent frustes du jeune fumeur) ou s'intégrer dans une forme systémique. Les patients sont presque toujours fumeurs. Les lésions sont bronchiolaires et responsables radiologiquement d'un syndrome interstitiel avec présence très évocatrice de l'association de nodules, kystes et nodules « troués ». La maladie est souvent asymptomatique, mais peut se révéler par des symptômes respiratoires aspécifiques ou plus caractéristiquement par des pneumothorax récidivants. L'évolution est le plus souvent marquée par la stabilité, mais une évolution péjorative vers une insuffisance respiratoire ou une hypertension artérielle pulmonaire est possible.

L'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire est typiquement responsable d'un syndrome polyuro-polydipsique par diabète insipide central (41 % des patients). D'autres manifestations sont possibles en cas d'atteintes des sécrétions antéhypophysaires (hypothyroïdie, hypogonadisme, déficit en GH...). Les examens d'imagerie peuvent être normaux, montrer une tige pituitaire élargie, voire beaucoup plus rarement une infiltration tumorale s'étendant vers le haut.

L'atteinte cutanée concerne 39 % des patients. Les lésions typiques sont un intertrigo des grands plis, fissuraires, souvent douloureux, et des papules érythémato-squameuses des convexités (pouvant aller jusqu'à un « casque séborrhéique »). Les lésions muqueuses sont fréquentes (32 %) : lésions gingivales souvent satellites des lésions mandibulaires, lésions anales ou vulvaires.

Les autres manifestations sont plus rares. Les formes neurologiques centrales (19 %) sont de trois types : extension d'une lésion osseuse ou hypothalamique, lésions nodulaires, ou formes « dégénératives » (syndromes cérébelleux et pyramidal très invalidants). Les formes hépatiques (19 %) sont le plus souvent cholangitiques, d'évolution insidieuse, pouvant aboutir à une cirrhose biliaire. Le tube digestif peut aussi être atteint, souvent sans grande expression clinique. L'atteinte des organes hématologiques (rate, ganglions, moelle osseuse) est rare, souvent l'apanage de formes frontières avec des hémopathies malignes myélo-monocytaires. Les localisations ORL sont généralement liées à l'extension à l'oreille externe, l'oreille moyenne ou le nerf auditif de lésions osseuses ou cutanées.

L'évolution de la maladie est généralement lente, marquée par les rechutes et la sensibilité aux traitements locaux ou chimiothérapiques. Les complications orthopédiques, les formes graves pulmonaires, neurologiques ou hépatiques, peuvent venir assombrir le pronostic fonctionnel ou vital. La présence chez le même malade de plusieurs types d'histiocytoses (Erdheim-Chester, hémopathie

myéloïde) n'est pas exceptionnelle et fait réfléchir à la situation nosologique de chacun de ces syndromes.

Les **formes localisées d'histiocytoses langerhansiennes** sont le plus souvent cutanées, pulmonaires, osseuses et hypophysaires. Elles peuvent rester indéfiniment mono-tissulaires, évoluer en une ou plusieurs poussées, ou devenir secondairement pluri-tissulaires.

Le traitement des histiocytoses langerhansiennes de l'adulte ne repose que sur peu d'études contrôlées, menées essentiellement chez l'enfant. À l'évidence, certaines formes ne doivent pas recevoir de chimiothérapies : les localisations pulmonaires et les formes hypophysaires non « tumorales » sont insensibles aux traitements ; les formes mandibulaires ne justifient généralement que d'un curetage des lésions. Certaines formes monotissulaires peuvent répondre à un traitement local : caryolysine ou dermocorticoïdes sur les lésions cutanées, infiltration de corticoïdes sur un granulome éosinophile isolé symptomatique non menaçant. L'indication d'un traitement général doit être soigneusement posée. Certaines formes (surtout osseuses) involuent spontanément, le traitement général doit donc être réservé à des formes très évolutives, multisystémiques, non accessibles à des traitements locaux.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (et particulièrement l'indométhacine), sont souvent très efficaces dans les douleurs osseuses inflammatoires. Les bisphosphonates sont très utilisés pour aider à la reconstruction osseuse, par analogie avec d'autres maladies ostéolytiques. Le thalidomide peut être utile dans certaines formes cutanéomuqueuses mais ne semble pas efficace dans les localisations profondes.

Le traitement chimiothérapique des histiocytoses langerhansiennes ne repose que sur quelques études contrôlées menées chez l'enfant. Il en ressort que le médicament de choix est la vinblastine (associée aux corticoïdes) qui a montré plus d'intérêt que le vépéside (dont le potentiel leucémogène doit être souligné). La vinblastine s'utilise à un rythme hebdomadaire puis mensuel, associée à une corticothérapie séquentielle. Elle permet environ 70 % de réponses, mais les traitements conventionnels de 6 mois n'empêchent pas un fort taux de rechutes. La plupart de ces rechutes sont d'ailleurs sensibles à la reprise du traitement initial. Un essai international va comparer les durées d'administration de la vinblastine et l'adjonction de purinéthol. La place des autres produits de chimiothérapie ne repose sur aucun essai contrôlé. Des produits comme le méthotrexate ont une efficacité très inconstante. Les corticoïdes seuls sont régulièrement inefficaces. La place de la cladribine (2cdA) reste à définir, même si elle semble intéressante dans quelques essais ouverts ou chez des patients réfractaires à d'autres lignes de chimiothérapie. La ciclosporine et l'interféron n'ont pas montré d'intérêt dans des séries consécutives.

En cas de défaillance d'organe, des greffes sont possibles (poumons, foie), mais des rechutes ont été décrites sur le greffon. La place des auto- et allogreffes de moelle osseuse chez l'enfant n'est pas définie.

## CLINIQUE

Fièvre, signes articulaires, éruptions cutanées, douleurs pharyngées et adénopathies constituent les principales manifestations de la maladie de Still de l'adulte.

**Tableau II.8.1** Principales manifestations cliniques de la maladie de Still de l'adulte

|                                  |              |
|----------------------------------|--------------|
| Arthralgies ou arthrites         | 100 % cas    |
| Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 96 % des cas |
| Rash cutané fugace               | 89 % des cas |
| Adénopathies                     | 60 % des cas |
| Douleurs pharyngées              | 58 % des cas |
| Splénomégalie                    | 52 % des cas |
| Hépatomégalie                    | 41 % des cas |
| Perte de poids $> 10\%$          | 38 % des cas |
| Péricardite                      | 28 % des cas |
| Épanchement pleural              | 25 % des cas |
| Douleurs abdominales             | 13 % des cas |
| Atteinte pulmonaire              | 13 % des cas |

– La fièvre est habituellement élevée, de l'ordre de  $39^{\circ}\text{C}$  à  $40^{\circ}\text{C}$ , elle est intermittente et hectique, prédominante le soir, s'accompagnant volontiers de frissons. Elle évolue sur plusieurs jours, parfois sur plusieurs semaines. Elle est totalement insensible à une antibiothérapie donnée de manière empirique mais particulièrement sensible au traitement corticoïde.

– L'atteinte articulaire concerne tout autant les petites que les grosses articulations, elle est rarement destructrice mais à l'origine d'un handicap fonctionnel parfois majeur. Les mains, poignets, genoux et chevilles sont le plus souvent concernées. Le tableau peut être celui d'une polyarthrite bilatérale et symétrique. La localisation aux interphalangiennes distales est assez particulière à cette affection. Le liquide articulaire est très inflammatoire et d'une grande richesse cellulaire (de quelques milliers à plus de  $100\,000/\text{mm}^3$ ).

– L'éruption cutanée est volontiers maculeuse ou maculopapuleuse, de couleur rose ou saumonée, d'aspect parfois urticarien, localisée sur le tronc ou sur la racine des membres. Les lésions cutanées accompagnent les pics fébriles et ont une évolution souvent fugace.

– Les douleurs pharyngées sont inaugurales et peuvent être très invalidantes. Il pourrait s'agir dans certains cas d'une arthrite cricoarythénoïdienne.

– Les adénopathies peuvent être superficielles ou profondes, elles accompagnent parfois la splénomégalie. Elles sont le siège d'une hyperplasie réactionnelle banale où parfois l'aspect histologique évoque une réaction immunoblastique simulant un lymphome.

– De nombreuses manifestations systémiques ont été rapportées : les atteintes cardiaques s'observent dans 20 à 30 % des cas (la péricardite en est le signe le plus fréquent, souvent associée à un épanchement pleural d'accompagnement) ; elles sont en général bénignes mais des cas de tamponnade ont été rapportés. L'atteinte myocardique est plus rare, de même que l'atteinte endomyocardique.



suite ➤

**Critères mineurs**

1. Douleurs pharyngées.
2. Adénopathies (*adénopathies d'apparition récente et de volume significatif*) et/ou splénomégalie (*splénomégalie confirmée par la palpation ou par une échographie*).
3. Perturbations du bilan biologique hépatique (*élévation des transaminases et/ou des LDH en rapport avec la maladie, en excluant une toxicité médicamenteuse ou une autre cause*).
4. Absence d'anticorps antinucléaires et de facteur rhumatoïde (négativité sur les tests usuels permettant de dépister les facteurs rhumatoïdes IgM et les anticorps antinucléaires par immunofluorescence).

**Critères d'exclusion**

1. Infections (tout particulièrement les sepsis et la mononucléose infectieuse).
2. Néoplasies (tout particulièrement les lymphomes).
3. Maladies systémiques (tout particulièrement la PAN et la PR avec signes extra-articulaires).

**Au moins 5 critères sont nécessaires, dont au moins 2 critères majeurs (tous les critères ne peuvent être pris en compte qu'en l'absence d'autre explication), en l'absence de tout critère d'exclusion pour retenir le diagnostic de maladie de Still de l'adulte.**

## FORMES CLINIQUES

### Forme de la grossesse

L'effet de la grossesse sur la maladie de Still de l'adulte est imprévisible, on a décrit des formes inaugurales au moment des grossesses, des aggravations ou des améliorations. Il n'y a donc pas d'influence nette de la maladie de Still de l'adulte sur la grossesse, contrairement à la polyarthrite rhumatoïde souvent améliorée, ou au lupus parfois aggravé par la grossesse.

### Forme du sujet âgé

Les formes du sujet âgé n'ont pas de particularités sémiologiques. La maladie de Still de l'adulte peut débuter après 60 ans.

### Formes associées

Des formes associées ont été rapportées : maladie de Takayasu, syndrome de Gougerot-Sjögren, lymphome non hodgkinien, syndrome hémophagocytaire, CIVD.

L'amylose est une complication redoutable des maladies inflammatoires chroniques. Sa fréquence est estimée à environ 10 % des maladies de Still de l'enfant. L'apparition d'une protéinurie, d'une hépatosplénomégalie doit faire craindre cette complication. On connaît la rentabilité de la biopsie de glandes salivaires accessoires pour le diagnostic positif.

### Forme évolutive

Il existe quatre formes évolutives prédominantes :

- les formes systémiques et articulaires monoméliques évoluant d'un seul tenant et aboutissant à la guérison sans récurrence ;
- les formes systémiques récidivantes avec atteinte articulaire aiguë ;

# Spondylarthropathies

RENÉ-MARC FLIPO, ELISABETH SOLAU

- SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE
- ARTHRITES RÉACTIONNELLES
- RHUMATISME PSORIASIQUE

En 1974, Moll et coll. décrivaient les spondylarthropathies comme un groupe de rhumatismes inflammatoires caractérisés par une atteinte axiale (rachis et sacro-iliaque) prédominante. Elles sont appelées spondylarthropathies séro-négatives devant l'absence d'anticorps et notamment de facteur rhumatoïde. L'ensemble de ces maladies a une forte liaison avec l'antigène HLA B27 (tableau II.8.II). Elles regroupaient initialement la spondylarthrite ankylosante (SA) d'une part et les rhumatismes des entérocolopathies, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles, la maladie de Behçet et la maladie de Whipple d'autre part. Ces deux dernières ont été séparées par la suite en raison de leur faible association à l'HLA-B27, de leurs caractéristiques cliniques particulières et pour le Whipple de la découverte de son étiologie infectieuse (*Tropheryma whippeli*). Le syndrome SAPHO (synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite) est reconnu par certains comme faisant partie des spondylarthropathies. En effet, la moitié des patients atteints de SAPHO répondent aux critères diagnostiques des spondylarthropathies (tableaux II.8.IIIa et b).

Tableau II.8.II

Fréquence de l'antigène HLA-B27 au cours des spondylarthropathies

| Maladie                             | Fréquence de l'antigène HLA-B27 (%) |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Spondylarthrite ankylosante         | 90 %                                |
| Arthrites réactionnelles            | 65 à 85 %                           |
| Rhumatisme psoriasique axial        | 60 à 70 %                           |
| Rhumatisme psoriasique périphérique | 25 %                                |
| Entérocolopathies                   | 50 à 60 %                           |
| SAPHO                               | 20 à 25 %                           |
| Sujets témoins                      | 6 à 7 %                             |

L'association forte entre l'antigène HLA-B27 et les spondylarthropathies suggère une implication de cette molécule dans la physiopathogénie de la maladie. La théorie la plus ancienne est la réaction croisée entre la molécule HLA-B27 et un antigène responsable d'une réponse auto-immune contre l'antigène HLA-B27 lui-même. Une autre théorie est la relation entre la présence de l'antigène HLA-B27 et un état de moindre défense contre des micro-organismes intracellulaires (*chlamydia*, *salmonelles*, *klebsielles*).

Quoi qu'il en soit la présence de l'antigène HLA-B27 n'implique pas l'existence d'une spondylarthropathie et sa recherche lorsque les critères cliniques et/ou radiologiques sont réunis est inutile.

**Tableau II.8.IIIa** Critères diagnostiques des spondylarthropathies

| <b>IIIa : Groupe d'étude européen sur les spondylarthropathies</b><br><b>Sensibilité : 87 %, spécificité : 87 %</b> |                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères majeurs :</b>                                                                                           | Rachialgies inflammatoires<br>Synovites asymétriques ou prédominantes aux membres inférieurs                                                                                                                                         |
| <b>Critères mineurs :</b>                                                                                           | Antécédents familiaux de spondylarthropathie<br>Psoriasis<br>Entérocolopathie inflammatoire<br>Urétrite, cervicite ou diarrhée aiguë un mois avant l'arthrite<br>Sciatalgie à bascule<br>Enthésopathie<br>Sacroiliite (radiologique) |

Diagnostic retenu si au moins un critère majeur et un critère mineur.

**Tableau II.8.IIIb**

| <b>IIIb : Critères d'Amor – Sensibilité : 90 %, spécificité : 86,6 %</b>                                                                                  |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Signes cliniques</b>                                                                                                                                   | <b>Coefficients</b> |
| Douleurs nocturnes lombaires ou dorsales et/ou raideur matinale lombaire ou dorsale                                                                       | 1                   |
| Oligoarthrite asymétrique                                                                                                                                 | 2                   |
| Douleurs fessières uni ou bilatérales ou douleur à bascule                                                                                                | 2                   |
| Doigt ou orteil en saucisse                                                                                                                               | 2                   |
| Talalgie ou autre enthésopathie                                                                                                                           | 2                   |
| Iritis                                                                                                                                                    | 2                   |
| Urétrite non gonococcique ou cervicite moins d'un mois avant le début de l'arthrite                                                                       | 2                   |
| Diarrhée moins d'un mois avant l'arthrite                                                                                                                 | 1                   |
| Présence ou antécédent de psoriasis et/ou de balanite et/ou d'entérocolopathie chronique                                                                  | 2                   |
| <b>Signes radiologiques</b>                                                                                                                               |                     |
| Sacro-iliite radiologique ≥ stade 2 si bilatérale, ≥ stade 3 si unilatérale                                                                               | 3                   |
| Terrain génétique : Présence de l' HLA-B27 ou antécédents familiaux de pelvispondylite, de syndrome de Reiter, de psoriasis, d'entérocolopathie chronique | 2                   |
| <b>Sensibilité au traitement</b>                                                                                                                          |                     |
| Amélioration en 48 heures des douleurs par AINS et/ou rechute rapide (48 h) des douleurs à leur arrêt                                                     | 2                   |

Le nombre de points nécessaires est de 6.

## SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE

La spondylarthrite ankylosante (SA), antérieurement appelée pelvispondylite rhumatismale, est la plus fréquente des spondylarthropathies. Elle touche l'homme jeune avant 30 ans. Sa prévalence est de 0,5 à 1 pour 1 000.

La SA est une maladie des enthèses (attache des tendons, ligaments, fascias ou capsules articulaires). Les enthèses atteintes sont préférentiellement les sacro-iliaques, la jonction entre les disques intervertébraux mais aussi celles des articulations périphériques. Les enthèses sont d'abord le siège d'une inflammation locale puis d'une ossification, expliquant l'ankylose.

### ■ Clinique

#### ■ Manifestations rhumatologiques

– Au début. Le *syndrome pelvi-rachidien* se caractérise par des douleurs lombaires et fessières, inflammatoires c'est à dire survenant surtout la nuit et le matin. Les pygalgies sont uni ou bilatérales parfois à bascule. Elles se situent à la partie supérieure de la fesse et irradient volontiers à la face postérieure de la cuisse mais jamais en dessous du genou à la différence de la sciatique. L'examen clinique reproduit la douleur des sacro-iliaques (à la pression et à la mobilisation). Le *syndrome enthésopathique*, caractéristique de la SA, est à l'origine, entre autres, de talalgies postérieures et inférieures et des douleurs thoraciques. L'*atteinte articulaire périphérique* peut parfois compléter le tableau (20 % des cas) avec une atteinte caractéristique de tout l'orteil, appelée « orteil en saucisse ». La SA peut être révélée par une mono- ou une oligoarthritis.

– À la phase d'état. Les lombalgies et les pygalgies persistent, surviennent par poussées et s'accompagnent d'une raideur rachidienne. Cette raideur lombaire est évaluée par l'indice de Schöber. À un stade avancé de la maladie, une cyphose dorsale se constitue. L'atteinte antérieure du tronc évolue aussi vers l'ankylose avec diminution de l'aplanissement thoracique. L'atteinte des articulations périphériques est inconstante mais la coxite conditionne le pronostic fonctionnel.

– Manifestations extra-articulaires

- Oculaires : l'uvéite antérieure non granulomateuse, parfois révélatrice, atteint 25 % des patients. Son évolution n'est pas parallèle à celle de la SA. Sa présence peut justifier la mise en route d'un traitement par la *Salazopyrine*.
- Cardiaques : l'atteinte cardiaque à type d'insuffisance aortique ou de troubles de la conduction s'observe chez 10 à 18 % des SA, plus volontiers s'il existe une atteinte périphérique.
- Pulmonaires : à côté de la maladie fibrobulleuse, aujourd'hui exceptionnelle, l'enraidissement progressif de la cage thoracique est responsable de l'atteinte respiratoire restrictive, dépistée par les épreuves fonctionnelles respiratoires et justifiant une gymnastique respiratoire précoce et régulière chez les patients atteints de SA.
- Le syndrome de la queue de cheval, rare, est secondaire à une arachnoidite.
- L'amylose AA, complication tardive de la SA, est associée aux formes graves et plutôt périphériques.

– Forme clinique : la SA à début tardif. La symptomatologie commence vers 50 ans. Les signes cliniques sont identiques mais la fréquence des manifestations périphériques et des œdèmes y est supérieure et les signes généraux avec fébricule et altération de l'état général ne sont pas rares. Le syndrome inflammatoire est plus fréquent et parfois important. L'HLA-B27 est présent dans 70 % des cas.

survenue des rechutes. Les cyclines sont utilisées pendant une durée de 3 mois. En ce qui concerne les formes chroniques d'AR, la *Salazopyrine* peut être proposée.

## D RHUMATISME PSORIASIQUE

Le rhumatisme psoriasique (RP) fait partie des spondylarthropathies mais possède des caractéristiques cliniques, radiologiques et génétiques propres.

### D Clinique

Dans la grande majorité des cas, le RP s'accompagne d'un psoriasis cutané et/ou unguéal qui peut avoir complètement disparu lors de l'atteinte articulaire. En son absence les antécédents familiaux de psoriasis doivent être pris en compte. L'atteinte périphérique des mains touche surtout les interphalangiennes distales avec le « doigt de Bauer » caractérisé par une onychose et un périonyxis psoriasique, et une arthrite de l'IPD.

### D Radiologie

L'aspect radiologique du RP est caractéristique, associant ostéolyse, prolifération osseuse adjacente aux érosions et ankylose. Des critères radiologiques doigts et orteils (CRDO) ont récemment été décrits (tableau II.8.VI) et leur présence fait partie des critères décrits par B. Fournié (tableau II.8.VII).

**Tableau II.8.VI** Critères radiologiques doigts et orteils (CRDO)

|               |                                                                                                                             |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CRDO 1</b> | arthrite érosive d'une articulation interphalangienne distale.                                                              |
| <b>CRDO 2</b> | ostéolyse interphalangienne donnant un interligne anormalement élargi et des surfaces adjacentes très nettement délimitées. |
| <b>CRDO 3</b> | ankylose d'une articulation interphalangienne.                                                                              |
| <b>CRDO 4</b> | périostite juxta-articulaire en spicule ou en bande, d'un doigt ou d'un orteil.                                             |
| <b>CRDO 5</b> | résorption de la houppe phalangienne ou ostéopériostite de la phalange.                                                     |

**Tableau II.8.VII** Critères de classification de Fournié. Seuil : 11 points, sensibilité : 95 % et spécificité : 98 %

| Critères                                                                                                           | Points |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Psoriasis antérieur ou concomitant au début du rhumatisme                                                          | 6      |
| Antécédents familiaux de psoriasis (en l'absence du 1 <sup>er</sup> critère) ou psoriasis postérieur au rhumatisme | 3      |
| Arthrite d'une interphalangienne distale                                                                           | 3      |
| Atteinte cervico-dorsale inflammatoire                                                                             | 3      |
| Mono- ou oligoarthrite asymétrique                                                                                 | 1      |



suite ►

|                                                                                                                          |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Pygalgies, talalgies, douleurs spontanées du plastron sternoclaviculaire, ou enthésalgies diffuses de type inflammatoire | 2 |
| CRDO 1,2,3, 4 ou 5                                                                                                       | 5 |
| HLA-B16 ou B17                                                                                                           | 6 |
| Latex et Waaler Rose négatifs                                                                                            | 4 |

## ► Génétique

Le rhumatisme psoriasique périphérique n'est associé à l'antigène HLA-B27 que dans 25 % des cas. Il existe par contre une association avec l'antigène HLA-B16 ou B17 dans 35 % des cas

## ► Traitement

En dehors des anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains traitements de fond de la PR sont utilisés dans les formes périphériques de RP, comme les sels d'or, la sulfasalazine ou le méthotrexate.

# La polyarthrite rhumatoïde

RENÉ-MARC FLIPO, ELISABETH SOLAU

- ÉPIDÉMIOLOGIE
- CLINIQUE
- BIOLOGIE
- DIAGNOSTIC POSITIF
- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
- ÉVOLUTION, FACTEURS PRONOSTIQUES
- TRAITEMENT

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires chroniques. Il touche environ 0,25 à 0,5 % de la population française, préférentiellement les femmes avec un sex ratio de 3 à 4 femmes pour 1 homme. L'âge de début de cette maladie est entre 40 et 60 ans.

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme qui touche électivement les articulations périphériques. L'atteinte articulaire est en règle bilatérale et symétrique et devient déformante et destructrice. La destruction articulaire résulte d'une synovite responsable de la dégradation du cartilage et de l'os avoisinant. Les manifestations extra-articulaires de la maladie sont rares et témoignent du caractère systémique dysimmunitaire de cette maladie.

La physiopathogénie de la maladie est encore mal connue. Il existe une prédisposition génétique avec une fréquence plus importante de certains haplotypes HLA-DR (DR1 : \*0101, et \*0102, DR4 : \*0401, \*0404, \*0405 et \*0408). L'activation lymphocytaire semble jouer un rôle, surtout au début de la maladie. L'auto-antigène n'a pas été identifié.

## CLINIQUE

– Au début. Le mode de révélation le plus habituel de la PR est une oligoarthrite ou une polyarthrite distale touchant préférentiellement les mains, les poignets et les pieds. Cependant une monoarthrite ou des polyarthralgies inflammatoires peuvent inaugurer la maladie. Les métacarpophalangiennes (MCP), les métatarsophalangiennes (MTP) et les interphalangiennes proximales (IPP) sont atteintes de façon élective, surtout les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> rayons, mais l'atteinte de toutes les articulations (coudes, épaules, chevilles, genoux et hanches) est possible, même au début. Ces douleurs présentes le matin et responsables de réveils nocturnes, s'accompagnent d'une raideur articulaire. À l'examen, il existe une augmentation de la chaleur locale et un gonflement des articulations avec douleur reproduite à la palpation et synovite. Ces manifestations articulaires s'accompagnent parfois d'une synovite des gaines tendineuses (ténosynovites).

– À la phase d'état. L'évolution, variable selon les patients, se fait par poussées plus ou moins rapprochées et entraîne un handicap plus ou moins important. Après plusieurs mois voire plusieurs années d'évolution, la maladie atteint la plupart des articulations qui se déforment, et le diagnostic est alors évident (figure II.8.2, cahier couleur). Cette déformation comprend un coup de vent cubital signant l'atteinte des poignets. L'atteinte des structures articulaires des

- Les **manifestations neurologiques** sont secondaires aux compressions nerveuses (canal carpien, canal tarsien ou compression médullaire par atteinte cervicale) ou à une vascularite.
- Les **manifestations cardiaques** : les péricardites sont fréquentes mais souvent asymptomatiques, les lésions valvulaires aortiques sont parfois aiguës et les troubles de la conduction possibles.
- Les **manifestations oculaires** sont assez fréquentes, à type de sclérite ou d'épisclérite principalement chez la femme et lors de PR sévères.
- **Amylose** : complication classique mais rare de la PR, il s'agit d'une amylose AA, touchant principalement le rein et volontiers de mauvais pronostic.
- La **vascularite rhumatoïde** : touchant 1 % des PR elle se caractérise habituellement par une atteinte cutanée (purpura, microinfarctus digitaux), et/ou une multinévrite.

## BIOLOGIE

### ► **Le syndrome inflammatoire**

Il est pratiquement constant lors des poussées de la maladie. Il est caractérisé par une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et du taux sérique de la C réactive protéine (CRP) ou du fibrinogène. Ce syndrome inflammatoire explique l'hyperalpha-2-globulinémie. Une hyper-gammaglobulinémie polyclonale discrète est fréquente. Lorsqu'elle est importante, un syndrome de Gougerot-Sjögren doit être recherché. Une anémie normochrome normocytaire et une thrombocytose sont aussi les conséquences de ce syndrome inflammatoire.

### ► **Le facteur rhumatoïde**

Le facteur rhumatoïde est l'auto-anticorps le plus couramment recherché dans la PR. Sa présence, parfois seulement après un an d'évolution, constitue un argument qui avec l'examen clinique et la radiographie permettra de conforter le diagnostic de PR.

Environ 70 à 80 % des patients atteints de PR ont cet anticorps. Ainsi l'absence de ce facteur n'exclut pas le diagnostic de PR. Par ailleurs, il n'est pas spécifique de la PR et peut être découvert dans de nombreuses maladies, et même chez des sujets sains.

Le facteur rhumatoïde (FR) correspond à une famille hétérogène d'auto-anticorps qui ont en commun de reconnaître le fragment Fc (partie constante) des immunoglobulines G (IgG). Ils sont le plus souvent de nature IgM, mais peuvent être aussi de type IgA, IgG, voire IgE. Pour leur dosage, sont utilisées les réactions d'agglutination, anciennes, comme le test de Waaler-Rose (positivité au-delà de 1/64) ou au latex (positivité au-delà de 1/80), qui ne mettent en évidence que les anticorps de type IgM. Par la suite s'est développée une autre méthode de dosage des FR, plus sensible, la néphélométrie laser, révélant plusieurs isotypes et dont la positivité (taux supérieur à 20 UI/L) serait plus précoce. Ce facteur est aussi actuellement dosé par méthode ELISA.

La plupart des PR sont séropositives, mais le facteur rhumatoïde n'apparaît parfois qu'après un an d'évolution. En effet, le FR est présent en moyenne dans 60 % des cas chez les patients atteints de PR avec la réaction de Waaler-Rose, dans 75 % des cas avec la réaction au latex et dans 80 % par néphélométrie. Ce facteur n'est pas spécifique de la polyarthrite rhumatoïde. On le retrouve, en principe à taux faible chez deux à 10 % des adultes sains, sa fréquence augmentant avec l'âge. De nombreuses pathologies sont responsables de la production de FR. Il est ainsi présent dans plus de 90 % des syndromes de

ce qui élimine une arthrite septique ou microcristalline. Une forte proportion de PN ont dans leur cytoplasme des phagolysosomes. Ils sont alors appelés ragocytes. Ils ne sont pas spécifiques de la PR. Il en est de même pour l'abaissement du taux de complément hémolytique total et la présence de complexes immuns ou de FR.

## ► Radiologie

Pour le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, les radiographies de mains, de poignets de face et de pieds de face et de 3/4 sont habituellement suffisantes.

– Au début. Les radiographies sont le plus souvent normales au début de la maladie (les érosions surviennent lors des 2 à 3 premières années d'évolution). Elles restent normales (PR non érosives) pour 15 % des PR. Ces PR non érosives sont considérées comme des PR bénignes. Les premiers signes radiographiques sont : la raréfaction osseuse juxta-articulaire dite en bandes et le pincement global de l'interligne articulaire, puis surviennent les érosions marginales (avec le « signe de la tête du 5<sup>e</sup> métatarsien ») (figure II.8.4) puis centrales. L'IRM a un intérêt dans les polyarthrites débutantes, lorsque le diagnostic est incertain. Elle montre de façon plus précoce des signes de synovite infra-clinique et des érosions infra-radiologiques. Elle doit être faite en cas de doute diagnostique, notamment quand l'instauration d'un traitement de fond en dépend.

► Fig. II.8.4 ►



– À la phase d'état. Environ 70 % des malades développent des érosions dans les 2 ans suivant le début de la maladie. Les érosions s'accompagnent alors de subluxation et de luxations articulaires puis tardivement d'ankylose possible du carpe ou du tarse.

## TRAITEMENT

Le traitement de la PR nécessite une prise en charge globale par le médecin traitant, le rhumatologue et en fonction de l'évolution, le rééducateur fonctionnel, l'ergothérapeute, le kinésithérapeute et le chirurgien. La place de l'information et de l'éducation du malade par l'intermédiaire de brochures, des associations de malades, des centres de la polyarthrite, est importante dans la stratégie thérapeutique.

– **Traitement symptomatique** : un traitement antalgique et anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) est à instaurer dès le début de la maladie. Des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase de type 2, sans augmentation du risque d'ulcère gastro-duodénal, ont récemment obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour la PR, à la dose de 200 à 400 mg/j. La corticothérapie est indiquée quand l'amélioration fonctionnelle est insuffisante sous AINS ou s'ils sont contre-indiqués. Elle le sera à la dose d'environ 7,5 à 10 mg/j (recherche de la dose minimale efficace).

– **Traitements locaux** : les traitements infiltratifs sont largement utilisés dans la PR quand il reste une ou deux articulations douloureuses. Des infiltrations sont réalisées à base de corticoïdes ou en cas d'échec des synoviorthèses isotopiques (l'acide osmique n'étant plus, en principe, disponible).

– **Traitements de fond** : un traitement de fond doit être débuté dès que le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est porté, son début rapide conduisant à un moindre handicap voire à une moindre dégradation osseuse à terme. Il existe une hiérarchie pragmatique dans l'utilisation des traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde qui est aujourd'hui revue en fonction principalement du *prognostic de la maladie*.

- *Les anti-paludéens de synthèse* : utilisés dans des PR débutantes, peu évolutives ou lorsqu'il existe un doute diagnostique avec un lupus, le sulfate d'hydroxychloroquine (*Plaquenil*) est prescrit à la dose de 2 comprimés par jour, 5 jours sur 7 ou 3 semaines sur 4. La surveillance est oculaire (en raison du risque de rétinopathie) avec un examen ophtalmologique avant le traitement puis en moyenne tous les ans.
- *Les sels d'or* (traitement par voie intramusculaire) : l'efficacité de l'*Allochrysine* est réelle mais sa tolérance est la moins bonne de tous les traitements de fond, à la dose de 0,1 g par semaine jusqu'à la dose totale de 1,2 à 1,4 g puis à 0,1 g par mois. Les effets secondaires principaux sont : la toxicité rénale (une albuminurie à la bandelette sera recherchée avant toute injection), cutanée (prurit suivi d'éruptions diverses ou toxidermie), hématologique (thrombopénie) une polynévrite, une bronchiolite oblitérante ou une hépatite.
- *Les dérivés sulphydrylés* : deux d'entre eux sont utilisés en France, la D-pénicillamine (*Trolovol*) à 300 à 600 mg par jour, et la tiopronine (*Acadione*), de 1 g à 1,5 g par jour. Leur efficacité est comparable ainsi que leurs effets secondaires (cutanés, digestifs, rénaux et auto-immuns, notamment induction de lupus).
- *La sulphasalazine (Salazopyrine)* : d'efficacité démontrée tant sur le plan clinique que radiologique, elle se prescrit à la dose de 4 à 6 comprimés dosés à 500 mg par jour. Les effets secondaires cutanés, digestifs et hématologiques (agranulocytose) sont rares mais nécessitent une surveillance régulière de la numération formule sanguine (NFS), des plaquettes et de la créatinine.
- *Le méthotrexate (Novatrex)* : son efficacité rapide (4 à 6 semaines) dans la PR n'est plus à démontrer, ni son bon rapport efficacité-tolérance. C'est pour cette raison le traitement de référence de la PR, le plus souvent prescrit, aujourd'hui en première intention. La dose est de 7,5 à 15 mg par semaine,



par voie orale. Afin de limiter les effets secondaires, une adjonction d'acide folique (*Spéciafoldine*) est préconisée à la dose moyenne de 5 mg par semaine. Les effets secondaires sont surtout hépatiques, pulmonaires, hématologiques avec surveillance de la NFS, des plaquettes, des transaminases, de la créatininémie tous les 15 jours les 3 premiers mois puis tous les mois.

- *La ciclosporine (Néoral)* : alternative thérapeutique intéressante, sa poursuite est souvent limitée par l'apparition d'une insuffisance rénale ou d'une hypertension artérielle. La posologie est de 2,5 à 5 mg/kg/jour.

- *Les traitements combinés* : l'association de différents traitements de fond permet une augmentation de l'efficacité sans pour autant augmenter le nombre d'effets secondaires. Les deux associations reconnues sont plaquénil-salazopyrine-méthotrexate et méthotrexate-ciclosporine.

- *Le léflunomide (Arava)* : nouveau traitement de fond de la PR, l'Arava est un inhibiteur des lymphocytes T activés. Son efficacité a été récemment démontrée et elle est rapide (à partir de la 3<sup>e</sup> semaine). Il se prescrit à la dose de 100 mg par jour pendant 3 jours puis 20 mg par jour. Ses effets indésirables sont souvent mineurs (diarrhée résolutive, alopecie, augmentation des transaminases). Tératogène, il doit être prescrit sous couvert d'une contraception efficace. La surveillance comprend NFS, plaquettes, transaminases tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les mois.

- *Les anti-TNF alpha*. L'année 2000 a vu l'arrivée en France des anti-TNF alpha sous deux formes : un anticorps monoclonal, l'infliximab (*Remicade*), qui se prescrit par voie intraveineuse à la posologie de 3 mg/kg (une perfusion tous les 2 mois), en association avec le méthotrexate, et le récepteur soluble p 75 : etanercept (*Enbrel*) qui se prescrit par voie sous-cutanée en deux injections de 25 mg par semaine. Leur indication est la polyarthrite rhumatoïde réfractaire (qui reste évolutive après l'essai de tous les traitements de fond de la PR). Leur efficacité est remarquable (70 à 80 % de répondeurs), même dans cette population. Les contre-indications sont les infections, une néoplasie récente, un diabète non équilibré et la grossesse. La tolérance est bonne et les effets secondaires sont modérés (céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, réactions au point d'injection). Le nombre de cancer, ne serait pas augmenté mais des études prolongées restent à faire. Ces traitements, aujourd'hui particulièrement coûteux, prendront probablement une place majeure dans le traitement de la PR car ils ont récemment montré leur capacité à stopper la progression des signes radiologiques.

# Les arthrites microcristallines

RENÉ-MARC FLIPO, ELISABETH SOLAU

- ▶ LA GOUTTE
- ▶ LA CHONDROCALCINOSE ARTICULAIRE

Les arthrites microcristallines se caractérisent par la présence de microcristaux au sein de l'articulation. Il s'agit soit d'urate de sodium dans la goutte, soit de pyrophosphate de calcium dans la chondrocalcinose, soit d'hydroxyapatite dans les rhumatismes à hydroxyapatite, et enfin de façon exceptionnelle, d'acide homogentisique dans l'ochronose.

## ▶ LA GOUTTE

L'histoire de la goutte remonte à l'antiquité mais il a fallu attendre 1848 pour comprendre que la « podagre » était le fait de l'hyperuricémie. L'augmentation de l'acide urique dans le sang se traduit par le dépôt de celui-ci dans la membrane synoviale, et sa phagocytose par les polynucléaires neutrophiles est responsable de l'accès gouteux.

La goutte touche principalement l'homme entre 40 et 50 ans et la femme après la ménopause.

### ▶ Accès gouteux

### ▶ Aspects cliniques

On recherchera toujours un facteur déclenchant à une crise de goutte. Ce sont tout d'abord les causes d'hyperuricémie résumées dans le tableau II.8.I, mais aussi l'excès d'apport, un traumatisme ou une intervention chirurgicale. De plus, chez un patient déjà traité, la modification du traitement par arrêt intempestif de la colchicine ou de l'hypouricémiant peut-être à l'origine du déclenchement d'une crise.

**Tableau II.8.VIII** Étiologies de hyperuricémies

#### Par hyperproduction :

##### Enzymopathies

- Goutte primitive (excès de synthèse de novo)
- Déficit en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (maladie de Lesh-Nyan)
- Hyperactivité phosphoribosylpyrophosphate synthétase
- Déficit en glucose-6-phosphatase (glycogénose hépatique de type I)

##### Accélération du *turn-over* cellulaire

- Syndromes myélo- et lymphoprolifératifs
- Cancers
- Psoriasis étendus
- Anémies hémolytiques

suite ►

**Par hypoexcrétion :***Baisse de l'élimination rénale :*

- Insuffisance rénale chronique
- Acidocétose diabétique
- Acidose lactique

*Iatrogène :*

- Diurétiques (thiazidiques, furosémide)
- Ethambutol
- Salicylés à faibles doses
- Pyrazinamide
- Cytolytiques
- Ciclosporine A

La crise est habituellement précédée de prodromes, bien connus du goutteux, à type de paresthésies du gros orteil associées à une asthénie et une irritabilité. La crise est de diagnostic facile, surtout quand elle survient au gros orteil. C'est une douleur violente, d'apparition brutale, souvent nocturne, avec des signes inflammatoires locaux. Quand l'articulation métatarsophalangienne est touchée, le patient ne supporte pas le contact du drap, l'orteil est augmenté de volume, lie de vin, violacé. Les signes généraux comportent des frissons et une fièvre pouvant aller jusqu'à 39 °C.

L'évolution se fait vers la résolution en 5 à 10 jours avec une desquamation fine. La crise de goutte peut survenir au gros orteil, aux genoux, aux chevilles, plus tardivement dans l'évolution de la maladie aux mains et aux coudes. L'atteinte des hanches et des épaules est beaucoup plus rare.

## ► Biologie

Le syndrome inflammatoire est important au moment de la crise. L'hyperuricémie est présente dans 90 % des cas. En cas de négativité, il est utile de répéter le dosage car elle peut être normale au moment de la crise. Si le doute persiste, la ponction articulaire permet d'affirmer le diagnostic en retrouvant un liquide inflammatoire (globules blancs supérieurs à 2 000/mm<sup>3</sup>) et, grâce à une analyse au microscope en lumière polarisée compensée, des microcristaux d'urate de sodium biréfringents.

## ► Traitement

La colchicine est le médicament de la crise de goutte. Par voie orale, il se prescrit à la dose de 3 à 4 comprimés d'un milligramme le premier jour, puis la dose sera diminuée progressivement en 8 à 10 jours jusqu'à 1 comprimé par jour. La survenue fréquente de diarrhée incite à prescrire la forme associée à un antidiarrhéique (*Colchimax*). La colchicine intraveineuse n'est plus utilisée en raison de ses effets secondaires. L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens se fait seule ou en association avec la colchicine dès que cette dernière n'est pas suffisamment efficace. Tous les AINS peuvent être utilisés ; on notera l'intérêt de l'indométacine pour son efficacité. La phénylbutazone peut être prescrite dans les formes rebelles sous surveillance hématologique et chez les sujets encore jeunes. On évitera les dérivés salicylés et les corticoïdes en raison du risque de rebond à l'arrêt.

## ► La goutte chronique

Les crises de goutte peuvent rester isolées et ne survenir qu'une à deux fois par an, sans nécessité d'un traitement hypouricémiant, ou l'évolution après la

première crise peut conduire à la survenue de crises répétées entraînant après plusieurs années des arthropathies uratiques et une goutte tophacée.

### ► Arthropathies uratiques

La présence de cristaux d'urate de sodium au sein de l'articulation entraîne des destructions cartilagineuses responsables d'arthropathies. Elles siègent surtout aux gros orteils, chevilles, genoux, mains et coudes. Elles se manifestent par des douleurs, un gonflement et un enraidissement. La symptomatologie est moins bruyante que lors de l'accès goutteux mais sa durée est plus longue.

Les radiographies standards révèlent des images caractéristiques avec géodes et reconstruction. Les érosions s'ouvrent dans l'articulation et donnent un aspect dit en hallebarde (figure II.8.5).

► Fig. II.8.5 ►



### ► Tophus

L'urate de sodium peut se déposer sous la peau, formant ainsi des tophus. Ces petites ou grosses tuméfactions sous-cutanées, dures, blanchâtres, indolores, doivent être recherchées sur les pavillons de l'oreille, les coudes, les gros orteils, les mains. Lorsqu'ils se rompent ils laissent sourdre une bouillie crayeuse remplie de cristaux d'urate. Ils sont pathognomoniques de la pathologie goutteuse mais présents après plusieurs années d'évolution.

### ► Le rein

La lithiase urique, présente chez 30 % des goutteux, se manifeste en cas d'hyperuraturie (supérieure à 700 mg par 24 heures) et si le pH urinaire est acide, entraînant la précipitation de l'acide urique. Ces lithiases sont radiotransparentes et peuvent être révélatrices d'une hyperuricémie jusque là méconnue.

## LA CHONDROCALCINOSE ARTICULAIRE

Arthropathie métabolique, la chondrocalcinose articulaire (CCA) est caractérisée par des dépôts intra-articulaires de cristaux de pyrophosphate de calcium dihydraté. C'est une maladie touchant préférentiellement la femme avec un âge moyen de 70 ans. Il existe des formes secondaires résumées dans le tableau II.8.IX.

**Tableau II.8.IX**

**Formes secondaires des CCA**

Hyperparathyroïdie  
Hémochromatose

Hypophosphatasie  
Hypomagnésémie

### ► Clinique

La CCA était appelée « pseudo goutte » en raison de l'existence de manifestations articulaires à type de monoarthrites très inflammatoires, comme dans la goutte. Cette forme clinique de la CCA est présente dans 25 % à 40 % des cas et touche préférentiellement le genou, les poignets puis les épaules et les métacarpophalangiennes (MCP). Une inflammation articulaire subaiguë ou chronique, mimant une polyarthrite rhumatoïde, est aussi possible. Enfin, il existe des formes hémarthrosiques, surtout à l'épaule, associée parfois à une destruction articulaire importante.

### ► Biologie

Il existe un syndrome inflammatoire souvent important. Le liquide articulaire est inflammatoire, composé de nombreux polynucléaires neutrophiles avec des cristaux de pyrophosphate de calcium.

### ► Radiologie

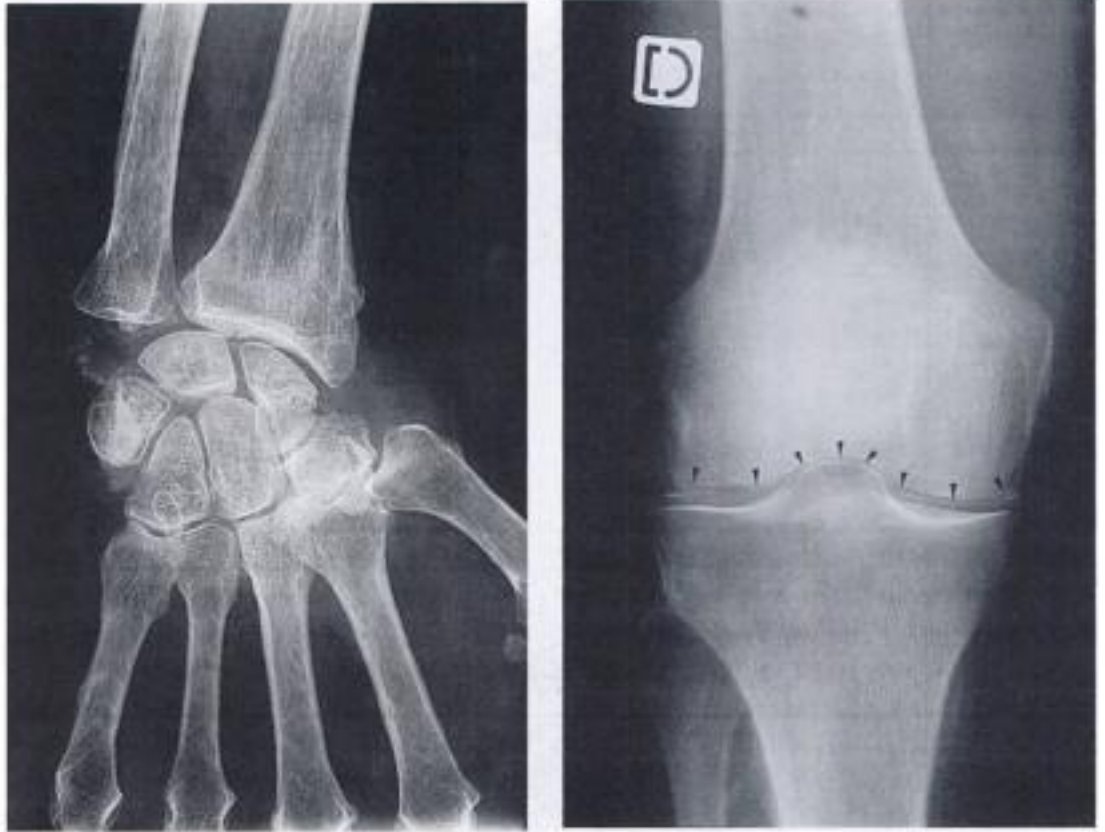
Les radiographies sont faites à la recherche de calcifications articulaires ou para-articulaires des genoux, poignets et de la symphyse pubienne. D'autres localisations à l'épaule, aux chevilles ou dans les disques sont possibles mais ne font pas l'objet de radiographies systématiques dans le bilan d'une CCA. L'aspect correspond soit à des *calcifications fines des cartilages hyalins*, comme ceux des condyles fémoraux, ou des petites articulations de la main, soit à une *incrustation calcique des fibro-cartilages* prenant un aspect plus grossier et touchant l'articulation radio-ulnaire distale (ou ligament triangulaire du carpe) (figure II.8.6), les ménisques et cartilage d'encroûtement des genoux (figure II.8.7), la symphyse pubienne.

Dans les formes chroniques, il existe de véritables *arthropathies* touchant les MCP du 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> rayon, la trapézo-métacarpienne et la scapho-trapézienne. Ces lésions associant pincement, ostéocondensation et géodes sous-chondrales, peuvent mimer une arthrose mais l'atteinte scapho-trapézienne sans atteinte trapézo-métacarpienne est très évocatrice de CCA.

La CCA est par ailleurs impliquée dans la survenue d'arthropathies destructrices rapides des hanches (coxopathie destructrice rapide), des genoux ou des épaules.



► Fig. II.8.6 ► et ► Fig. II.8.7 ►



## ■ **Traitement**

- De la crise : il fait appel à la colchicine selon le même schéma que pour la goutte et/ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. La corticothérapie n'est pas indiquée. Lors de l'atteinte d'une grosse articulation, notamment d'un genou, une infiltration locale avec un dérivé cortisoné peut par contre être très efficace.
- Des formes chroniques : l'association antalgiques et anti-inflammatoires est le seul traitement de ces formes parfois invalidantes, mais dans lesquelles ni la corticothérapie ni un traitement de fond utilisés dans la PR n'ont jamais montré d'efficacité. La colchicine est parfois utilisée au long cours mais son rôle n'est pas démontré.

## EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### ■ **Biologie**

Elle n'apporte aucun élément diagnostique. Le syndrome inflammatoire est constant et net en phase aiguë de la maladie. La présence de divers anticorps sériques est bien établie, mais reste de signification imprécise : anticorps anti-cartilage, anticollagène de type II, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, anticorps anti-phospholipides.

### ■ **Anatomopathologie**

Elle concourt au diagnostic de l'affection en visualisant des lésions très évocatrices sur un fragment de cartilage blosié en règle au pavillon de l'oreille. Le cartilage a perdu sa basophilie normale ; le chondrocyte, après une phase d'hypertrophie, dégénère ; la fragmentation du cartilage s'effectue de façon centrifuge, les plages détruites étant remplacées par des zones de fibrose, le péri-chondre est le siège d'un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire.

## ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

L'évolution se fait par poussées entrecoupées de rémissions. L'évolutivité est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Après quelques années d'évolution, un malade sur trois meurt d'atteintes spécifiques, respiratoires ou cardio-vasculaires.

## DIAGNOSTIC

Trois des critères de McADAM et PEARSON sont nécessaires au diagnostic :

1. chondrite auriculaire bilatérale récidivante,
2. chondrite nasale,
3. polyarthrite inflammatoire non érosive,
4. inflammation oculaire,
5. chondrite des voies respiratoires,
6. atteinte cochléaire ou vestibulaire.

La preuve anatomopathologique n'est pas exigée. En fait, l'inflammation récidivante de deux sites cartilagineux suffit au diagnostic.

Les problèmes diagnostiques ne surviennent que lorsque l'atteinte du pavillon de l'oreille est absente ; d'autres étiologies de manifestations articulaires ou oculaires sont alors d'abord évoquées. Notons qu'une déformation nasale en « pied de marmite » associée à des arthralgies et à une atteinte oculaire doit faire discuter la granulomatose de Wegener (mais l'oreille est ici indemne) et la sarcoïdose.

## PHYSIOPATHOLOGIE

La mise en évidence d'anticorps anticartilage dans le sérum de certains patients, d'une hypersensibilité retardée dirigée contre les protéoglycanes, d'associations de la polychondrite atrophante à d'autres affections dysimmunitaires (maladie

lupique, syndrome de Goujerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde...) plaide en faveur de l'origine auto-immune de la maladie.

## TRAITEMENT

### ► **Corticothérapie**

La corticothérapie à la posologie de 1 mg/kg/jour souvent précédée d'embols de méthylprednisolone permet de passer le cap des poussées inflammatoires mais n'enraye en rien la progression de la maladie et l'apparition d'atteintes engageant le pronostic vital.

### ► **Sulfones**

La sulfone mère (*Disulane*) semble exercer un effet suspensif des poussées et prévenir l'apparition des atteintes comportant un risque vital. Elle est indiquée dans les formes mineures de la maladie, ou en relais de la corticothérapie. La posologie d'attaque, de 50 mg par jour, sera progressivement augmentée jusqu'à 100 à 200 mg. Une surveillance hématologique est indispensable (risques d'hémolyse, par méthémoglobinémie).

### ► **Méthotrexate**

Les formes sévères peuvent nécessiter l'association corticoïdes et méthotrexate à 15 mg/semaine.

suite ►

|                        |                                                                                             |                                                                                                              |                                                                                                   |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Douleurs abdominales   | Fréquentes et diffuses, irritation péritonéale                                              | Diffuses avec nausées et vomissements, diarrhée parfois ; occlusion ; syndrome appendiculaire                | Fréquentes, diarrhée acquise dans 50 à 80 %                                                       |
| Signes rhumatologiques | Monoarthrite du membre inférieur (75 %) ; polyarthralgies ; rare spondylarthrite ; myalgies | Myalgies localisées et pseudo-cellulite (tronc et membres, d'extension centrifuge)                           | Oligoarthrite des grosses articulations des membres inférieurs, symétrique ; arthralgies          |
| Divers                 | Pseudo-érysipèle, splénomégalie, amylose                                                    | Conjonctivite, œdème périorbitaire unilatéral, douleurs thoraciques                                          | Rash (90 %) maculeux ou maculo-papuleux ; adénopathies ; splénomégalie                            |
| Biologie               | VS et CRP élevées, hyperleucocytose                                                         | VS et CRP élevées, hyperleucocytose                                                                          | VS et CRP élevées, hyperleucocytose                                                               |
| Diagnostic             | Test génétique (mais certaines mutations sont encore inconnues)                             | – Test génétique (mais toutes les mutations ne sont pas encore connues)<br>– ↑ TNF, normalité du TNFR1 (p55) | – Taux d'IgD > 100 mU/mL ou 140 mg/L<br>– ↓ ménovalonate kinase lymphocytaire<br>– Test génétique |
| Traitement             | Colchicine qui prévient les crises                                                          | Colchicine inefficace, corticothérapie anti-TNF ?                                                            | Colchicine inefficace, antalgiques, antipyrétiques                                                |

## MALADIE PÉRIODIQUE OU FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est une affection autosomale récessive qui donne des accès récurrents de fièvre, des épanchements des séreuses abdominales ou pleurales, des arthrites et des signes cutanés de pseudo-érysipèle. Les populations à risque sont les Juifs sépharades, les Arméniens, les Turcs, les Arabes, quelques cas sporadiques ont été retrouvés chez des Juifs ashkénazes. La fréquence des poussées varie d'une par semaine à une tous les 3 ou 4 mois, voire davantage. La maladie s'installe dans la première décennie de la vie dans 50 % des cas et seulement 5 % débutent leur maladie après l'âge de 5 ans. Le gène MEFV (*Mediterranean fever*) de la maladie situé sur le chromosome n° 16 est actuellement codé. La protéine synthétisée par ce gène a été appelée pyrine par le consortium international et marénostrine par le consortium français. Cette protéine est exprimée au niveau des polynucléaires et active les macrophages. Trois mutations du gène MEFV sont observées chez 70 % des patients atteints de la maladie périodique (M694V, V726A et E148Q). Des critères simplifiés pour le diagnostic de maladie périodique ont été proposés par Livneh.

La principale complication de la maladie périodique en l'absence de traitement par la colchicine est l'amylose dont l'expression est d'abord rénale avec protéinurie puis syndrome néphrotique et insuffisance rénale. Certaines mutations sur le gène MEFV favoriseraient la survenue de l'amylose mais ceci fait encore l'objet de controverses. L'amylose survient une fois sur trois avant l'âge de 20 ans, mais si elle est absente à 40 ans, sa survenue ultérieure devient très peu probable.

– atteintes diverses : conjonctivite, œdème péri-orbitaire unilatéral, douleurs thoraciques, douleurs testiculaires.

En poussée, le taux de TNF est élevé alors que le taux de récepteur R1 soluble pour le TNF (p55) n'est pas augmenté contrairement à ce que l'on attendrait. Ces syndromes ne répondent pas à la colchicine. L'évolution est en général bénigne, non compliquée d'amylose.

## SYNDROME D'HYPER-IGD

Le syndrome d'hyper-IgD décrit initialement par Prieur et Griscelli, puis par van der Meer concerne la population Ouest de l'Europe. Des cas ont aussi été signalés au Japon et aux États-Unis. Il s'agit d'une affection autosomale récessive liée à une mutation du gène codant pour la mévalonate kinase (gène MVK).

Les accès fébriles s'installent brutalement en quelques heures, dépassent fréquemment les 39 °C, s'accompagnent de frissons et fréquemment de quelques prodromes à type congestion nasale, pharyngite, céphalées, asthénie notamment. Puis apparaissent des douleurs abdominales, des arthralgies, des signes cutanés, des adénopathies. La crise dure en général 3 à 7 jours (extrêmes 1-36) avec une défervescence progressive. Les accès se répètent en moyenne une à deux fois par mois avec des variations individuelles. Dans plus de deux tiers des cas, les premiers symptômes apparaissent dès la première année de vie mais certaines formes se révèlent à l'âge adulte.

### *Critères diagnostiques du syndrome d'hyper-IgD*

#### **Signes clinicobiologiques**

Élévation du taux des IgD mesuré à au moins deux occasions à au minimum un mois d'intervalle ( $\geq 100$  U/mL)

Poussées récurrentes

Augmentation du taux des IgA ( $\geq 2,6$  g/L)

#### **Au cours des poussées**

Augmentation de la VS, hyperleucocytose

Début brutal de la fièvre ( $\geq 38,5$  °C)

Adénopathies (cervicales notamment)

Signes digestifs :

– diarrhées

– vomissements

– douleurs abdominales

Signes cutanés (érythèmes maculeux et papuleux)

Arthralgies/artrites

Splénomégalie

Les symptômes régressent en général avec l'âge, la colchicine est inefficace sur les accès, il n'y a pas de risque d'amylose sauf exception.

## SYNDROME DE MARCHALL

Il s'agit d'un syndrome d'origine inconnue caractérisé par des accès fébriles à 39 °C durant 3 à 4 jours, qui s'accompagne d'adénopathies cervicales, de pharyngite et d'aphtose. Il n'y a pas de forme familiale connue, la symptomatologie



## Endocardite infectieuse

- ▶ PATHOGÉNIE
- ▶ FACTEURS IMMUNOLOGIQUES
- ▶ CLINIQUE
- ▶ DIAGNOSTIC

Les manifestations cliniques de l'endocardite infectieuse (EI) sont protéiformes et le tableau est souvent trompeur, le délai moyen du diagnostic d'une EI est long. L'incidence exacte est évaluée à 1 cas pour 1 000 hospitalisations. Il s'agit toujours d'une pathologie grave faisant intervenir une coopération médico-chirurgicale. Nous parlerons ici essentiellement des manifestations « systémiques » de l'endocardite. Les germes en cause et le traitement ne seront pas abordés.

### PATHOGÉNIE

L'EI consiste en une altération de la surface des valves à l'origine d'une modification hémodynamique. Ces phénomènes de stress entraînent le dépôt de plaquettes et/ou de fibrine à la surface valvulaire, c'est le stade d'endocardite thrombotique non infectieuse. Ces lésions feront le terrain de la colonisation infectieuse avec libération continue de germes dans la circulation à partir de cette végétation.

### FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

L'EI stimule à la fois l'immunité humorale et cellulaire comme en témoignent l'hypergammaglobulinémie, la splénomégalie, et la présence de macrophages dans le sang périphérique. Un facteur rhumatoïde (FR) est présent dans environ 50 % des cas après plus de 6 semaines d'évolution. Des anticorps (Ac) antinucléaires, des Ac opsonisants et agglutinant le complément et une cryoglobulinémie sont également retrouvés. Des complexes immuns circulants (CIC) sont décelés à des titres élevés, associés avec une longue durée d'évolution, la présence de manifestations extravasculaires, d'une hypocomplémentémie. La quantification du taux de CIC est utile en pratique dans l'évaluation de la réponse au traitement. La présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles a rarement été décrite, elle peut faire errer le diagnostic vers une vascularite. Des vascularites faisant suite à une authentique endocardite ont été décrites. Les phénomènes emboliques et le dépôt des complexes immuns sont à l'origine des manifestations extravasculaires.

# La maladie de Lyme

- ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE
- CLINIQUE
- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
- TRAITEMENT

La maladie de Lyme est une affection due à *Borrelia burgdorferi* (Bb), spirochète transmis par une morsure de tique : *Ixodes ricinus*. Sa symptomatologie est variable, pouvant atteindre de nombreux organes.

La maladie de Lyme a été décrite en 1975 lorsqu'une épidémie d'oligoarthrite survint dans une population de jeunes américains à Lyme, dans le Connecticut. L'agent causal a été isolé en 1981. Actuellement la maladie de Lyme est la plus fréquente des maladies transmises par les tiques, aux États-Unis et en Europe. Elle est ubiquitaire en France.

## ■ ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

*Borrelia burgdorferi* (Bb) appartient à la famille des spirochètes. Le vecteur de la maladie appartient au complexe *Ixodes ricinus* qui transmet la maladie de mai à juillet. Le risque de développer la maladie après avoir été mordu par une tique en zone d'endémie est de 5 %. Après l'injection de Bb par la tique le spirochète se multiplie au site de la morsure. Quelques jours plus tard Bb quitte la peau et en quelques jours ou semaines il peut disséminer.

## ■ CLINIQUE

La maladie de Lyme évolue par stades :

– **Infection précoce, stade 1** (infection localisée) : l'érythème *migrans* survient 3 à 32 jours après la morsure, macule ou papule érythémateuse non douloureuse, centrée par le point de morsure qui s'étend de manière centrifuge, le centre devenant progressivement plus clair et induré, préférentiellement aux cuisses, à l'aîne et dans la région axillaire (il peut passer inaperçu au cuir chevelu).

– **Infection précoce, stade 2** (infection disséminée) : lésions cutanées disséminées, conjonctivite, rash, urticaire disparaissent en 3 à 4 semaines ; signes d'accompagnement : fatigue, malaise, céphalées, fièvre, frissons, adénopathies, parfois réaction méningée, douleurs musculaire ou osseuses, hépatite, splénomégalie, angine, toux et orchite. Les symptômes neurologiques représentent la complication la plus fréquente en France : méningite et méningoencéphalite, paralysie de nerfs crâniens, radiculonévrite, mononévrite multiple et ou myélite, syndrome de Barwarth (cf. encadré). Plus tard, 5 % des patients non traités développent des anomalies cardiaques : BAV, myocardite, dysfonction ventriculaire gauche, de durée brève (3 à 6 semaines). Les douleurs ostéoarticulaires et musculaires sont classiques. Des manifestations oculaires peuvent survenir : conjonctivite, kératite, iritis.

– **Infection tardive, stade 3** (infection persistante) :

- Atteinte articulaire (60 % des patients) : arthrites des grosses articulations (genoux) pouvant devenir chroniques, répondant généralement à une antibiothérapie.
- Atteinte neurologique : encéphalite subaiguë avec somnolence, troubles mnésiques ou de l'humeur, troubles du langage. Le LCR est anormal : hyperprotéinorachie, sécrétion intrathécale d'anticorps anti-Bb. Des paresthésies peuvent survenir ou des douleurs de type radiculaire, avec à l'EMG une polyneuropathie axonale.
- Atteinte cutanée : l'acrodermatite chronique atrophiante consiste en des lésions violacées devenant sclérotiques et atrophiques, pouvant apparaître plusieurs années après le début de la maladie.

## DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic est basé sur la présentation clinique, l'exposition dans une zone d'endémie, et la réponse anticorps. La culture de Bb n'est possible qu'à partir des lésions typique d'EM. La sérologie peut être faussement positive chez des patients sains. Les tests positifs ou douteux devront faire l'objet d'un Western blott.

## TRAITEMENT

| Différentes formes                                                                          | Traitement                                                                       | Durée             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <i>Erythema migrans</i><br>Le traitement diminue la durée d'évolution                       | Amoxicilline 2 g/j<br>Doxycycline 200 mg/j<br>C3G si allergie                    | 15-21 jours       |
| Atteinte neurologique précoce<br>L'antibiotique doit passer la barrière hémato-encéphalique | Pénicilline 12MU/j IV<br>C3G, ceftriaxone 2 g/j                                  | 21 jours à 1 mois |
| Formes articulaires                                                                         | Amoxicilline 2g/j,<br>Doxycycline 200mg/j                                        | 1 mois            |
| Complications tardives<br>Acrodermatite<br>Encéphalite                                      | Pénicilline, doxycycline, C3G<br>Pénicilline IV, C3G (ceftriaxone ou cefotaxime) | > 3 semaines      |

– Prophylaxie : prévention des morsures (vêtements longs), retrait précoce de la tique. (Le traitement antibiotique prophylactique en cas de morsure n'est pas recommandé.)

– Vaccination : il existe actuellement un vaccin recombinant de protéines de surfaces.

**Le syndrome de Bannwarth** : douleurs neurologiques, pléiocytose lymphocytaire, et paralysie d'un nerf crânien. Le LCR est lymphocytaire, parfois avec hyperprotéinorachie mais normoglycorachie. Il existe une sécrétion intrathécale d'anticorps.

**Réactions croisées de la sérologie** : autres borrélioses, tréponématose, leptospirose, salmonelles, shigelles, yersinia, CMV, EBV.

# Vascularites infectieuses

- VASCULARITE DES VAISSEaux DE PETIT CALIBRE
- VASCULARITE DES VAISSEaux DE PETIT ET MOYEN CALIBRES
- VASCULARITES PRIMITIVES ET SECONDAIRES DES GROS VAISSEaux

La physiopathologie des vascularites implique une réponse inadéquate du système immunitaire dans la clearance d'antigènes ou de complexes immuns, favorisant leur dépôt dans les vaisseaux et l'activation du complément. De nombreux antigènes bactériens ont été incriminés dans la genèse de certaines vascularites systémiques.

## VASCULARITE DES VAISSEaux DE PETIT CALIBRE

– Vascularite leucocytoclasique : c'est la manifestation vascularitique la plus fréquente au cours des infections aiguës ou chroniques. Le tableau II.11.1 liste les microorganismes impliqués dans ce type de vascularite.

**Tableau II.11.1** Microorganismes responsables de vascularite des petits vaisseaux

| Association classique                                                                                                                                                                                                                                                  | Association occasionnelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bactéries</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>N. gonorrhoeae</i></li> <li>– <i>N. meningitidis</i></li> <li>– <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>– <i>Streptococcus</i></li> <li>– <i>Rickettsiae</i></li> <li>– <i>Coxiella burnetii</i></li> </ul> | <b>Bactéries</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Anaérobies (bactéroides)</i></li> <li>– <i>Borrelia burgdorferi</i></li> <li>– <i>Brucella species</i></li> <li>– <i>Campylobacter jejuni</i></li> <li>– <i>E. coli</i></li> <li>– <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>– <i>Klebsiella</i></li> <li>– <i>Lactobacillus</i></li> <li>– <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>– <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>– <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>– <i>Salmonella hieschfeldii</i></li> <li>– <i>Salmonella typhimurium</i></li> <li>– <i>Yersinia enterocolitica</i></li> </ul> |
| <b>Virus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cytomégalo virus</li> <li>– VHB</li> <li>– VHC</li> <li>– VIH</li> <li>– Parvovirus B19</li> </ul>                                                                                                               | <b>Virus</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– EBV</li> <li>– Hantavirus</li> <li>– VHA</li> <li>– <i>Herpes simplex virus</i></li> <li>– Influenza virus</li> <li>– Rubella virus</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Helminthes et autres :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Ascaris</i></li> <li>– <i>Acanthamoeba</i></li> <li>– Microfilaires</li> <li>– <i>Strongyloides stercoralis</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

– *Ecthyma gangrenosum* : lésion cutanée survenant dans un contexte fébrile chez un hôte immunocompétent, résultant le plus souvent d'un sepsis à *Pseudomonas aeruginosa*.

– Vascularites cérébrales (tableau II.11.II) : la symptomatologie clinique ou radiographique peut être trompeuse et ne permet pas de différencier une angéite cérébrale primitive d'une angéite infectieuse ; tout bilan de vascularite cérébrale doit donc éliminer une étiologie infectieuse ; le virus varicelle zona est l'agent le plus fréquemment impliqué.

**Tableau II.11.II** Microorganismes impliqués dans les vascularites cérébrales

| Infections bactériennes                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Infections virales                                                                           | Parasitoses                                                                                                                    | Infections fongiques                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Méningites purulentes</li> <li>– Endocardites</li> <li>– Tuberculose</li> <li>– Bartonellose</li> <li>– Borreliose</li> <li>– Rickettsiose</li> <li>– Infection post-streptococcique</li> <li>– Syphilis</li> <li>– Brucellose</li> <li>– Maladie de Whipple</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>VZV</li> <li>HSV</li> <li>CMV</li> <li>VIH</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amibiase</li> <li>Echinococcose</li> <li>Cysticercose</li> <li>Shistosomiase</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspergillose</li> <li>Cryptococcose</li> <li>Mucormycose</li> </ul> |

– Vascularite rétinienne : une vascularite rétinienne est décrite dans la syphilis, la tuberculose, l'endocardite, la maladie de Lyme, le paludisme, la toxoplasmose, certaines infections fongiques, et les infections virales à EBV, CMV, HIV, HSV, VZV.

## VASCULARITE DES VAISSEAUX DE PETIT ET MOYEN CALIBRES

– **Périartérite noueuse** : la première description de PAN induite par le VHB est de Gocke en 1970. Cette pathologie est décrite ailleurs.

– **Maladie de Kawasaki** : elle atteint principalement les petits enfants, consiste en une vascularite des petits vaisseaux et des coronaires. Sa présentation fait évoquer la possibilité d'un superantigène. Il existe une expression saisonnière de la maladie. Les principaux microorganismes incriminés sont l'HHV6, l'EBV, le Parvovirus B19, des rétrovirus, le *Propionibacterium acnes*, le *Streptococcus mitis*, les leptospires, l'*Ehrlichia* et le *Staphylococcus aureus* TSS-1.

– **Syndrome de Churg et Strauss** : une immunostimulation chronique par une infection chronique à ascaris ou par une hyper réactivité pulmonaire à un agent inhalé tel que l'aspergillus pourrait être la base de la physiopathologie.

– **Granulomatose de Wegener (MW)** : aucun microorganisme n'a été définitivement incriminé dans le déclenchement de cette maladie ; cependant le rôle du staphylocoque semble important. Plusieurs cas font état d'infection à CMV mimant une rechute de MW.

– **Maladie de Behçet** : quelques cas ont été décrits comme associés à des agents infectieux : streptocoques oraux, HSV 1.

– **Vascularite de Cogan** : une infection à spirochètes, à *Chlamydiae psittaci* et *trachomatis* a parfois été incriminée.



## VASCULARITES PRIMITIVES ET SECONDAIRES DES GROS VAISSEAUX

### ■ *Vascularite primitive*

– **Maladie de Horton** (MH) : de nombreuses études ont tenté d'associer la MH à une étiologie infectieuse, sans qu'aucune preuve n'ait pu être faite : EBV, l'HBV, prévalence plus importante des anticorps anti adénovirus et VRS chez les patients porteurs de PPR, cas isolés décrits avec des spirochètes, corrélation entre des épidémies d'infection à *Chlamydia pneumoniae*, à *Mycoplasma pneumoniae* et parvovirus B19 et l'augmentation de l'incidence de la MH. Des agents infectieux pourraient agir comme agents déclenchants chez des sujets prédisposés.

– **La maladie de Takayasu** (MT) : l'étiologie de la MT est inconnue, cependant des associations avec certaines infections ont été suggérées : streptocoques, spirochètes, mycobactéries. La lien entre la tuberculose et la MT est privilégié, surtout en ce qui concerne l'épidémiologie (prévalence élevée de tuberculoses dans les séries de MT, variant de 22 à 70 %).

### ■ *Vascularite des gros vaisseaux associée aux infections*

La prévalence de ces infections a notablement diminué depuis l'avènement de l'antibiothérapie. L'âge avancé, le diabète, le cancer et l'immunodépression (connectivite, corticothérapie), sont des facteurs favorisant ce type d'infections, mais aussi l'athérosclérose, les prothèses artérielles, la toxicomanie IV et le sexe masculin. Vingt-cinq à 30 % des lésions localisées sur l'artère mésentérique supérieure et sur l'aorte descendante, 20 % sont intracrâniennes et souvent inaccessibles au traitement chirurgical. Les microorganismes les plus souvent impliqués sont les gram positifs (staphylocoques), les salmonelles, le BK, la syphilis, les rickettsioses et les champignons. La présentation de ces infections est souvent trompeuse, rendant le diagnostic difficile, alors que le pronostic dépend de la précocité du diagnostic.

# Manifestations systémiques du virus de l'immunodéficience humaine

- MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES
- POLYMYOSITE
- SYNDROME SEC
- LUPUS
- VASCULARITES
- ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES
- ATTEINTE HÉMATOLOGIQUE
- ATTEINTE RÉNALE
- ANOMALIES MÉTABOLIQUES SECONDAIRES AUX TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

Ce chapitre se limitera aux manifestations rhumatologiques, auto-immunes, connectivites et vascularites. L'incidence est difficile à apprécier, et la prévalence est estimée selon les séries à 3 à 72 %.

## ■ MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

- *Arthrites réactionnelles* : oligoarthritis des grosses articulations, dont la fréquence est estimée à 10 fois celle de la population générale.
- *Rhumatisme psoriasique* : prévalence augmentée chez le sujet VIH.
- *Autres formes d'arthrites* : oligoarthritis, dont la prévalence est estimée à 11 %.

## ■ POLYMYOSITE

La présentation clinique est identique à celles de la PM classique, la dermatopolymyosite étant rare. Plusieurs autres types de myopathies ont été décrites (myopathies induites, myopathie nécrosante non inflammatoire, pyomyosite, myosite ossifiante). Des cas de myasthénie ont été rapportés.

## ■ SYNDROME SEC

Il associe cliniquement un syndrome sec, subjectif et objectif, une parotidomégalie, des lymphadénopathies, associés à un infiltrat inflammatoire lymphocytaire des glandes salivaires mais aussi pulmonaire, hépatique, rénal et méningé : ce syndrome est appelé par DILS pour *diffuse infiltrative lymphocytosis of salivary gland*. Il se différencie du syndrome de Gougerot-Sjögren par l'absence des marqueurs immunologiques et par un infiltrat lymphocytaire différent de celui

rencontré dans cette connectivité. Le groupe HLA-DR3 n'est pas retrouvé plus fréquemment. Les critères européens du SGS font de la séropositivité VIH un critère d'exclusion de ce syndrome.

## LUPUS

La survenue d'un lupus au cours de l'infection est possible sans qu'il y ait de relation de cause à effet. Le diagnostic différentiel peut être difficile. L'association d'un lupus et d'une infection par le VIH est décrite, le lupus s'éteint alors avec l'avancée de l'immunodépression et redevient actif sous traitement antirétroviral efficace.

## VASCULARITES

Elles peuvent être observées à tous les stades de l'infection, et certaines vascularites nécrosantes inaugurales sont décrites. Elles sont d'une grande diversité clinique et anatomopathologique. La plupart de ces vascularites ont une symptomatologie cutanée ou du système nerveux périphérique ou central. Les artères de gros, moyen et petit calibres peuvent être atteintes. De nombreux facteurs étiologiques ont été incriminés : des médicaments, une hypersensitivité, un processus infectieux ou des désordres immunologiques. Leur traitement peut nécessiter l'utilisation d'immunosuppresseurs voire d'échanges plasmatiques associés au traitement antiviral.

## ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES

L'infection par le VIH peut s'accompagner d'autoanticorps pouvant être le fait de la stimulation polyclonale des lymphocytes B : anticorps antiplaquettes souvent associés à une thrombopénie autoimmune, anticorps antileucocytes, antineutrophiles, anticorps antinucléaires. Des anticorps antiphospholipides sont retrouvés fréquemment mais rarement associés à une symptomatologie thrombotique : aPL de type IgG dans 50 % des cas des patients VIH positifs et chez 90 % environ des patients sida. Un antiprothrombinase est retrouvé dans 45 % des cas de patients sida. Un test de Coombs positif, la présence de CIC sont décrits et probablement en rapport avec des stimulations antigéniques répétitives. Une cryoglobulinémie est retrouvée dans 50 % des cas, une fois sur 2 associée au VHC, généralement de type II ou III.

## ATTEINTE HÉMATOLOGIQUE

La thrombopénie est fréquente. Elle peut survenir à tous les stades de l'infection, y compris être un signe de primo-infection symptomatique. Le traitement peut nécessiter la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes, la splénectomie, généralement efficace, enfin un traitement antirétroviral qui est actuellement la base du traitement. La lymphopénie découle directement des mécanismes physiopathologiques de l'infection. Toutes les autres cytopénies peuvent se rencontrer, jusqu'à la pancytopénie.

## ■ ATTEINTE RÉNALE

Elle est fréquente et principalement iatrogène, mais des néphropathies glomérulaires (NG) sont possibles. La néphropathie liée au VIH (NVIH) est une forme sévère de hyalinose segmentaire et focale. Des glomérulonéphrites diffuses à dépôts de complexes immuns, une néphropathie à IgA ou à lésions glomérulaires minimales sont décrites. Un syndrome hémolytique et urémique est possible.

## ■ ANOMALIES MÉTABOLIQUES SECONDAIRES AUX TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

Il s'agit de lipodystrophies (souvent associées à une hyperglycémie, une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie), d'ostéopénie et d'acidose lactique. Des myopathies mitochondriales ont été identifiées chez les enfants de femmes recevant un traitement antirétroviral pendant la grossesse.

**Les manifestations systémiques suivantes doivent inciter à pratiquer une sérologie VIH et/ou une antigénémie p24 :**

- une polyarthrite,
- une vascularite,
- un lupus,
- un syndrome sec,
- une polymyosite,
- une thrombopénie, ou autre cytopénie,
- une cryoglobulinémie.

**Anomalies immunologiques biologiques dans l'infection VIH :**

- hypergammaglobulinémie,
- anticorps antiplaquettes, antileucocytes,
- anticorps antinucléaires sans anti-DNA natifs,
- antiphospholipides,
- complexes immuns circulants,
- cryoglobulinémie,
- lymphopénie.

# Manifestations extrahépatiques de l'hépatite C

- CRYOGLOBULINÉMIES MIXTES
- PRODUCTION D'AUTOANTICORPS
- MANIFESTATIONS CUTANÉES
- NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES
- SYNDROME SEC
- MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES
- VASCULARITE SYSTÉMIQUE
- THYROÏDITES AUTO-IMMUNES
- THROMBOPÉNIE
- LYMPHOME
- AUTRES
- CONCLUSION

La prévalence des anticorps antihépatite C est de 1 % dans la population générale. Cette infection est souvent asymptomatique, mais de nombreuses manifestations extrahépatiques sont décrites dont le lien de causalité avec le virus est certain pour une partie, et plus flou pour d'autres.

## ► CRYOGLOBULINÉMIES MIXTES

Elles sont observées chez 50 à 90 % des patients HC<sup>+</sup>. 80% des cryoglobulinémies ont pour étiologie le virus de l'hépatite C (HCV). Les facteurs de risques sont le sexe féminin, la consommation d'alcool (> 50 g/j), le génotype 2 ou 3 et une fibrose hépatique extensive. Les manifestations classiques (purpura, arthralgies), peuvent s'étendre à d'autres organes (multinévrite, vascularite cérébrale, glomérulonéphrite) : il s'agit d'une vascularite à complexes immuns. La PCR du virus C sur le cryoprécipité peut être positive en l'absence des autres marqueurs. Le facteur rhumatoïde est souvent retrouvé. Le traitement antiviral est impératif et doit être précoce pour être efficace en cas de cryoglobulinémie symptomatique.

## ► PRODUCTION D'AUTOANTICORPS

On peut retrouver des anticorps antinucléaires (10-40 %), anti-muscles lisses (20-25 %), antithyroglobuline (8-12 %), anticardioplines (20-22 %).

## ► MANIFESTATIONS CUTANÉES

- *Porphyries cutanées tardives (PCT)* : 50 à 100 % des patients ayant une PCT sporadique sont porteurs d'anticorps anti VHC dans le sud de l'Europe. La physiopathologie est mal connue.
- *Prurit* : il est présent chez 15 % des patients VHC +, associé à une xérose, un prurigo ou des excoriations, sans corrélation avec la cholestase.
- *Lichen plan* : sa prévalence au cours de l'hépatite C varie selon les séries, le lien de cause à effet n'est pas démontré.



## ■ NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

Les glomérulonéphrites (GN) cryoglobulinémiques sont les plus fréquentes. Il s'agit de GN membranoprolifératives, avec une cryoglobulinémie de type II IgM  $\kappa$ , le plus souvent. Des GN extramembraneuses sont décrites.

## ■ SYNDROME SEC

Il est fréquent chez les sujets porteurs de VHC. Les lésions histologiques sont différentes de celles du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif : infiltrat lymphocytaire péricapillaire, absence de destruction des canaux glandulaires.

## ■ MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES

Les plus fréquentes des manifestations extra-hépatiques : 26 % pour les douleurs articulaires, et 15 % pour les myalgies. Les arthrites vraies sont rares. Un facteur rhumatoïde peut être présent, lié à une cryoglobulinémie.

## ■ VASCULARITE SYSTÉMIQUE

Il peut s'agir soit de vascularites cryoglobulinémiques, touchant les artères de petit calibre, soit de vascularites de type PAN. Le diagnostic différentiel entre ces deux pathologies est parfois difficile. La symptomatologie clinique associée à différents degrés de gravité une altération de l'état général, un purpura vasculaire, une mononévrite multiple ou une polyneuropathie sensitive, des arthromyalgies, une néphropathie et une hypertension artérielle.

## ■ THYROÏDITES AUTO-IMMUNES

Les liens ne sont pas bien démontrés. La présence d'anticorps antithyroïdiens avant la mise sous interféron serait un bon marqueur de la survenue de dysthyroïdie sous traitement.

## ■ THROMBOPÉNIE

Elle peut être la conséquence d'un hypersplénisme, d'une atteinte centrale, ou autoimmune.

## ■ LYMPHOME

Cette manifestation est évoquée mais non formellement établie comme manifestation liée au VHC. Il s'agit d'une lymphoprolifération B maligne de type LNH. Le plus souvent il existe une cryoglobulinémie de type II. La physiopathologie fait intervenir la persistance du virus dans l'organisme avec stimulation prolongée des lymphocytes B.

## AUTRES

Ulcères cornéens de Mooren, fibrose pulmonaire, leucoencéphalite multifocale progressive, polyradiculonévrite, érythème noueux, diabète sucré, syndrome de fatigue (le lien avec le VHC est peu probable).

## CONCLUSION

Les manifestations extrahépatiques de l'hépatite C sont nombreuses. La présence d'une cryoglobulinémie est la plus fréquente. Ces manifestations peuvent faire évoquer l'hépatite C ou survenir chez un patient déjà connu pour être porteur du virus. Le traitement antiviral est efficace sur certaines, en particulier sur la cryoglobulinémie.

## Amyloses

ÉRIC HACHULLA

- PHYSIOPATHOLOGIE
- PRÉSENTATIONS CLINIQUES ET FORMES TOPOGRAPHIQUES
- DIAGNOSTIC

L'amylose se caractérise par un dépôt extracellulaire anormal, constitué essentiellement de protéines de faible masse moléculaire. Les protéines trouvées dans les dépôts amyloïdes sont le plus souvent des fragments protéolytiques de protéines de précurseurs sériques normalement solubles qui subissent des modifications conformationnelles donnant une structure en feuillets  $\beta$  insolubles. Ces feuillets  $\beta$  plissés vont ensuite s'empiler les uns sur les autres pour former des fibrilles insolubles et résistantes aux protéases.

La structure en feuillets  $\beta$  des protéines amyloïdes leur confère, après coloration, des propriétés tinctoriales caractéristiques, communes à toutes les amyloses. Le rouge Congo constitue la coloration la plus communément employée, donnant un dichroïsme vert-jaune en lumière polarisée.

### ■ PHYSIOPATHOLOGIE

Si ces dernières années ont permis une meilleure caractérisation des constituants protéiques des dépôts amyloïdes avec l'identification dans certains cas de mutations génétiques, le mécanisme intime qui transforme une protéine en une protéine amyloïdogène est encore mal connu. Les protéines amyloïdes découlent d'une transformation plus ou moins complète de précurseurs, qu'ils soient plasmatiques ou non. Cette transformation s'effectue souvent à la faveur d'une protéolyse enzymatique incomplète ou anormale.

#### ■ *Composants protéiques communs*

La protéine présente majoritairement dans les dépôts amyloïdes caractérise le type d'amylose. Certains dépôts protéiques sont par contre constants et présents en plus petite quantité (10 % à 20 % de la masse du dépôt amyloïde) :

– Le composant amyloïde P, responsable des affinités tinctoriales pour le PAS, est un membre de la famille des pentraxines. Ce composant P est identique à la glycoprotéine plasmatique SAP (*serum amyloid P*). On retrouve le composant P dans tous les dépôts amyloïdes, y compris dans les dépôts de

### ► Nomenclature préliminaire

Tous les précurseurs n'ont pas le même pouvoir amyloïdogène. Par exemple, au cours de l'amylose primitive, les chaînes légères d'immunoglobulines lambda sont plus amyloïdogènes que les chaînes kappa. Au cours des amyloses secondaires, le variant allélique SAA2 a un pouvoir amyloïdogène supérieur au variant SAA1. Des facteurs génétiques interviennent aussi, notamment dans la maladie périodique par exemple.

protéines  $\beta$ -amyloïdes de la maladie d'Alzheimer. L'affinité du composant P pour les protéines du dépôt amyloïde est dépendante des ions calcium. C'est cette propriété qui est mise à profit pour la réalisation de scintigraphie SAP.

– Les protéoglycanes sont présents de manière constante dans les dépôts amyloïdes. Ce sont eux qui ont fait croire à Virchow que l'amylose était constituée uniquement de sucre. Les protéoglycanes sont en fait des protéines sur lesquelles sont fixés des glycosaminoglycanes (ou mucopolysaccharides).

– L'apolipoprotéine E (apo E) est une protéine à plusieurs variants dont certains prédisposent à la maladie d'Alzheimer (variant  $\epsilon 4$ ). L'apo E pourrait jouer un rôle essentiel en compagnie du composant P et des protéoglycanes dans la modification conformationnelle des chaînes polypeptidique, en une structure  $\beta$  plissée.

– Le facteur stimulant la formation de l'amylose (*amyloid enhancing factor* ou AEF) est un facteur capable d'accélérer la formation des dépôts amyloïdes, identifié initialement dans l'amylose expérimentale AA de la souris. Il a ensuite été retrouvé dans différents types d'amylose humaine. Sa nature exacte n'est pas connue. Certaines données expérimentales ont montré que différents agents pourraient jouer le rôle d'AEF.

### ► Protéines spécifiques

Le principal dépôt protéique retrouvé dans les dépôts amyloïdes caractérise le type d'amylose. La liste des protéines s'allonge avec le temps (Tableau II.12.1) mais toutes ont en commun leur faible masse moléculaire, leur structure secondaire en feuillets  $\beta$  et la capacité de s'assembler en fibrilles insolubles et résistantes aux protéases.

**Tableau II.12.1** Les différentes protéines amyloïdes et leurs précurseurs chez l'homme

| Protéine amyloïde | Précurseur                                     | Diffusion | Syndromes ou tissus atteints                                                             |
|-------------------|------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| AL                | Chaîne légère d'Ig ( $\kappa$ , $\lambda$ )    | G, L      | (Primitive) isolée ou associée au myélome                                                |
| AH                | Chaîne lourde d'IgG                            | G, L      | Isolée                                                                                   |
| AA                | (Apo) SAA                                      | G, L      | (Secondaire) infection, inflammation chronique, tumeur, FMF, syndrome de Muckle et Wells |
| ATTR              | Transthyréline mutée<br>Transthyréline normale | G<br>G    | Héréditaire<br>Sénile                                                                    |
| A $\beta$ 2M      | $\beta$ 2-microglobuline                       | G         | Associée à l'insuffisance rénale chronique terminale                                     |
| AApoA1            | Apolipoprotéine A1                             | G<br>L    | Héréditaire<br>Aortique                                                                  |
| AGel              | Gelsoline                                      | G         | Héréditaire                                                                              |
| ALys              | Lysozyme                                       | G         | Héréditaire                                                                              |
| AFib              | Fibrinogène                                    | G         | Héréditaire                                                                              |
| ACys              | Cystatine C                                    | L         | Hémorragie cérébrale héréditaire de type islandais                                       |

## ► Insuffisance rénale aiguë

Relativement rare, elle peut toutefois émailler le cours évolutif d'une amylose en survenant en post-opératoire, après un traumatisme, à la faveur d'un épisode de déshydratation aiguë ou de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

## ► Tubulopathie

Rare au cours de l'amylose, elle est associée à la protéinurie ou à l'insuffisance rénale. On recherchera une glycosurie, une amino-acidurie, une acidose tubulaire, voire un syndrome de Fanconi complet.

## ► Latence de l'atteinte rénale

C'est une éventualité très fréquente.

La détérioration de la fonction rénale est très progressive, en cinq à sept ans, vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Toutefois, il est des formes d'évolution prolongée ou des formes accélérées.

À la ponction-biopsie rénale, les lésions glomérulaires sont en principe constantes (sauf au cours du myélome), marquées par un épaississement des parois capillaires et des axes mésangiaux intercapillaires, des dépôts nodulaires dans les espaces intercapillaires. L'évolution se fait vers la destruction progressive du glomérule (aspect en pain à cacheter). Fait fondamental, il n'existe pas de prolifération cellulaire. Les artéioles préglomérulaires et interlobulaires peuvent être envahies au sein de la media et de l'adventice. Il existe des dépôts tubulaires dans les anses de Henlé et les tubes collecteurs. Une atteinte interstitielle à type d'infiltration lymphocytaire, de fibrose, peut être notée. Les colorations spécifiques mettent en évidence la substance amyloïde.

## ► Amylose hépato-splénique

Elle se rencontre dans les formes primitives et secondaires. L'hépatomégalie est volontiers isolée, à bord antérieur lisse. La biologie fonctionnelle hépatique est normale ou montre une discrète cholestase. Cette atteinte influence peu le pronostic de la maladie.

La splénomégalie est plus rare. Un hyposplénisme fonctionnel est possible.

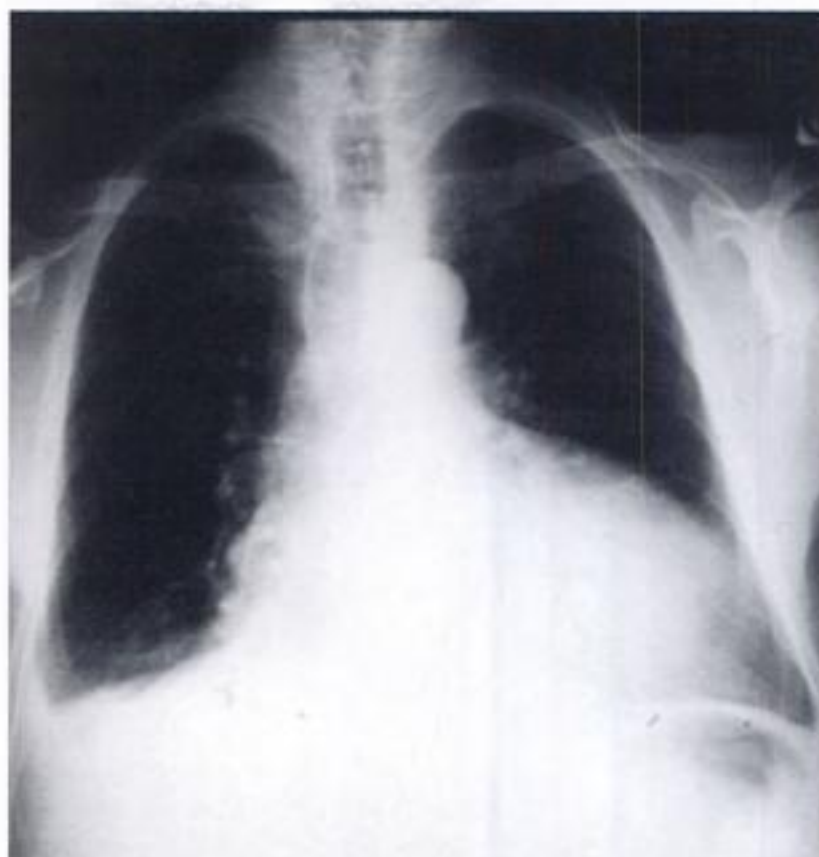
## ► Atteinte cardiaque

Il peut s'agir d'une amylose cardiaque sénile isolée ou d'une atteinte myocardique s'intégrant dans une amylose primitive.

Le tableau clinique est celui d'une insuffisance cardiaque globale (figure II.12.1) ou d'une adiestolie. L'électrocardiogramme peut objectiver des signes de bas-voltage, un aspect de pseudo-nécrose, des troubles du rythme. L'échocardiographie apporte des éléments utiles au diagnostic, tels que l'association d'un épaississement des parois ventriculaires et d'une hyperéchogénicité myocardique (aspect brillant ou tigré). Cette insuffisance cardiaque est peu sensible au traitement digitalique. L'atteinte cardiaque peut représenter une contre-indication à l'hémodialyse ou à l'autogreffe de moelle dans les amyloses primitives AL.



► Fig. II.12.1 ►



### ► **Amylose digestive**

Apanage des amyloses primitives AL, elle peut toucher chaque étage du tube creux. Cliniquement, on peut noter une macroglossie, une hypertrophie des glandes salivaires, une symptomatologie œsophagienne à type de dysphagie avec, endoscopiquement, une sténose parfois pseudo-néoplasique, une symptomatologie pseudo-ulcéreuse, un syndrome de malabsorption, une diarrhée chronique à l'origine d'une dénutrition sévère.

### ► **Amylose cutanée**

Les signes cutanés sont fréquents au cours de l'amylose primitive AL. Le purpura ecchymotique en est la forme la plus caractéristique, notamment dans sa localisation péri-orbitaire en lorgnette quasi pathognomonique (figure II.12.2, cahier couleur) s'il survient après un effort physiologique de toux, de vomissement ou de défécation par exemple. Les lésions purpuriques ou ecchymotiques peuvent survenir en regard de tous les endroits subissant des traumatismes minimes, comme des frottements ou des grattages.

Les infiltrats amyloïdes sont par contre beaucoup plus rares, se présentant sous la forme de papules rosées localisées au tronc ou sur les faces d'extension des membres. Dans d'autres cas, il peut s'agir de lésions vésiculo-bulleuses hémorragiques.

### ► **Amylose nerveuse**

L'atteinte des nerfs périphériques est particulièrement fréquente au cours des amyloses primitives de type AL, observée dans environ 80 % des cas. Elle

débute par une symptomatologie sensitive, les signes moteurs étant plus tardifs et s'accompagnant volontiers de troubles trophiques. Le syndrome du canal carpien, assez classique dans l'amylose AL et dans l'amylose des hémodialysés, est soit secondaire à une compression du nerf médian par des dépôts amyloïdes soit liée à une atteinte directe du nerf.

L'atteinte du système nerveux autonome est notée dans environ 20 % des amyloses primitives AL et dans 60 % des neuropathies amyloïdes familiales ; elle est à l'origine d'hypotension artérielle orthostatique parfois dramatique, de pertes de connaissance. Il peut s'y associer une dysautonomie vésicale, une gastroparésie, un iléus intestinal, une aréflexie pupillaire ou une anidrose.

L'atteinte du système nerveux central est plus rare, caractéristique dans la maladie d'Alzheimer, dans l'angiopathie amyloïde cérébrale et les encéphalopathies spongiformes.

## ► **Amylose respiratoire**

L'analyse trachéo-bronchique occasionne une symptomatologie d'obstruction bronchique parfois pseudo-néoplasique. L'amylose pulmonaire peut revêtir deux formes différentes : il peut s'agir d'un nodule arrondi isolé ou d'une atteinte diffuse, très parlante cliniquement, avec opacités réticulo-nodulaires bilatérales en radiologie. Cette dernière forme est d'évolution rapidement fatale. L'atteinte médiastinale ou pleurale est exceptionnelle.

## ► **Autres formes topographiques**

Citons :

- les plaques amyloïdes cérébrales dont les relations avec les états de démence sont discutées ;
- les atteintes ostéo-articulaires à type de polyarthrite aiguë, d'arthropathie isolée, notamment à l'épaule. Notons ici que des manifestations articulaires peuvent être rencontrées chez les hémodialysés, manifestations en rapport avec des dépôts amyloïdes constitués de  $\beta$ 2-microglobuline ; l'atteinte médullaire osseuse est rare ;
- les amyloses endocriniennes : amylose thyroïdienne avec goître, insuffisance surrénale exceptionnelle ;
- des localisations musculaires au cours de l'amylose AL, parfois à l'origine de pseudo-hypertrophie musculaire touchant plus volontiers les cuisses, les épaules, la paroi abdominale et thoracique, à l'origine parfois d'un tableau clinique de pseudo-polymyosite ;
- des troubles de la coagulation : des syndromes hémorragiques sont observés dans 20 à 40 % des amyloses primitives AL ; leur mécanisme est multiple : fuite rénale de l'antithrombine III, diminution de synthèse hépatique de facteurs de coagulation, déficit en facteur X capté par les fibrilles amyloïdes, CIVD, anticoagulants circulants, etc.

# DIAGNOSTIC

## ► **Anatomie pathologique**

Le diagnostic de l'amylose est histologique. Les dépôts amyloïdes sont colorés par le rouge Congo qui donne un aspect de biréfringence vert-jaune caractéristique en lumière polarisée. Les dépôts amyloïdes sont faciles à reconnaître si la coloration spécifique a été demandée. Ils se présentent sous la forme de dépôts

extracellulaires amorphes, de taille et de forme irrégulières, étouffant progressivement les structures parenchymateuses dans lesquelles ils se développent.

En dehors du rouge Congo, d'autres colorations sont parfois utilisées comme :

- la thioflavine qui est peu spécifique, à l'origine d'une fluorescence en lumière ultraviolette ;
- la coloration de Wright : le  $\text{KMnO}_4$  dénature l'amylose AA (perte de la biréfringence au rouge Congo).

Certains immunomarquages peuvent aider au typage de l'amylose : anti-SAA, anti-transthyrétine, anti- $\beta$ 2-microglobuline, antiprotéine  $\beta$  (Alzheimer), anti-chaîne légère (peu sensible). L'immunomarquage avec les anticorps anti-SAP n'augmente pas la sensibilité du rouge Congo.

Le typage de l'amylose est un point essentiel du diagnostic qui conditionne la thérapeutique ; il ne faudra pas confondre une amylose primitive AL et une amylose sénile à transthyrétine dont la présentation clinique peut être assez semblable mais dont la prise en charge thérapeutique est totalement différente. Le prélèvement biopsique peut être réalisé au niveau d'un organe atteint lorsque cela est possible, mais dans les amyloses systémiques de nombreux sites sont biopsiés de manière systématique avec une sensibilité qui varie de 50 à 85 %.

| Site de biopsie                | Sensibilité |
|--------------------------------|-------------|
| Glandes salivaires accessoires | 80-85 %     |
| Graisse péri-ombilicale        | 75-84 %     |
| Biopsie rectale                | 70-80 %     |
| Biopsie gingivale              | 70-74 %     |
| Biopsie cutanée                | 40-55 %     |

## ■ Scintigraphie

Injectées par voie intraveineuse, les protéines SAP purifiées marquées à l'iode 123 se fixent aux fibrilles amyloïdes par mécanisme calcium-dépendant : ceci permet dans les amyloses systémiques une visualisation des organes atteints, notamment le foie et la rate qui sont le siège d'une hyperfixation quasi constante quel que soit le type de l'amylose (figure II.12.3, cahier couleur). La mesure de la rétention tissulaire de la radioactivité à 24 h est un reflet indirect de la masse amyloïde totale et constitue un facteur pronostique important. La scintigraphie au composant SAP permet aujourd'hui de faire le bilan d'extension des amyloses histologiquement prouvées, de préciser le caractère systémique ou localisé de certaines amyloses, d'apporter un diagnostic lorsque l'histologie est en défaut, et d'évaluer les nouvelles thérapeutiques. La SAP permettra peut-être demain d'apporter des molécules pharmacologiquement actives au sein des dépôts amyloïdes.

## ■ Biologie

Les examens biologiques n'ont qu'un intérêt modeste au cours de l'amylose, en dehors certains cas particuliers :

- la mise en évidence d'un syndrome inflammatoire chronique dans certaines amyloses AA ;
- la découverte d'un composant monoclonal sérique et/ou urinaire dans les cas d'amylose primitive AL ;

- l'identification d'une mutation sur la transthyréline dans la polyneuropathie héréditaire familiale ;
- la découverte d'une mutation sur le gène MEFV de la maladie périodique.

## ► Évolution et pronostic

Le pronostic de l'amylose dépend du type de l'amylose et de sa localisation :

- la localisation cardiaque, particulièrement fréquente au cours des amyloses AL, met en jeu le pronostic vital dans les 6 à 12 mois qui suivent. L'atteinte cardiaque au cours des amyloses secondaires AA a une évolutivité plus lente ;
- l'atteinte du système nerveux autonome à l'origine d'hypotension orthostatique sans accélération de la fréquence cardiaque est plus fréquente au cours de l'amylose AL et des amyloses héréditaires à transthyréline : cette atteinte du système nerveux autonome peut être à l'origine de syncopes voire de mort subite ;
- l'atteinte du système nerveux périphérique peut rendre le patient grabataire en quelques mois ou quelques années, notamment au cours de l'amylose héréditaire à transthyréline.

Lorsqu'il existe des troubles de l'hémostase avec effondrement du facteur X, le pronostic vital est engagé dans l'année.

Les atteintes du tube digestif peuvent être l'origine d'un syndrome de malabsorption aboutissant à des états de dénutrition sévère, engageant le pronostic vital.

Au cours de l'amylose AA associée aux rhumatismes inflammatoires chroniques, la médiane de survie est de l'ordre de 50-55 mois, la survie rénale de l'ordre de 18 mois. Les infections et l'insuffisance rénale constituent les deux principales causes de décès.

**Tableau IL12.11**

**Principaux types d'amylose et localisation préférentielle**

| Type d'amylose                                                     | Localisation préférentielle                                                        |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Amylose primitive associée aux gammopathies monoclonales (type AL) | Rein, cœur, système nerveux autonome, tube digestif, peau, articulations           |
| Amylose secondaire                                                 | Rein, foie, rate, tube digestif, cœur, surrénales                                  |
| Maladie périodique                                                 | Système nerveux périphérique, cœur, rein, atteinte articulaire exceptionnelle      |
| Syndrome de Muckle et Wells                                        |                                                                                    |
| Amylose familiale                                                  | Cœur, pancréas, articulations, système nerveux central                             |
| Amylose sénile                                                     |                                                                                    |
| Amylose des hémodialysés                                           |                                                                                    |
| Amylose endocrine                                                  | Canal carpien, articulations, tendons, extension exceptionnelle aux autres organes |
|                                                                    | Organes du système APUD : thyroïde, tube digestif, bronches, pancréas              |

## ► Traitement

Le traitement de l'amylose est d'abord symptomatique :

- Diurétiques et inhibiteurs d'enzyme de conversion, voire pace-maker en cas d'atteinte cardiaque, nutrition dans les atteintes digestives, kinésithérapie en cas d'atteinte neurogène périphérique, dialyse en cas d'atteinte rénale terminale jusqu'à la transplantation d'organe lorsque cela est possible ou lorsque le pronostic est suffisamment bon en dehors de l'atteinte viscérale grave concernée.
- Certains traitements peuvent être préventifs, comme la colchicine au cours la maladie périodique, ou aboutir à une stabilisation de l'état clinique, comme

la transplantation hépatique au cours des amyloses à transthyrétine (Tableau II.12.III).

**Tableau II.12.III** Possibilités thérapeutiques au cours des principales amyloses

| Type d'amylose<br><br>Traitements                                                      | AL  | AA                                 |                    | Mutation de la transthyrétine | Insuffisance rénale chronique (β2-microglobuline) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                                                        |     | Maladies inflammatoires chroniques | Maladie périodique |                               |                                                   |
| Colchicine                                                                             | Non | Oui                                | Oui                | Non                           | Non                                               |
| Traitement anti-inflammatoire (corticoïdes ou AINS)                                    | ±   | Oui                                | Non                | Non                           | Non                                               |
| Immuno suppresseurs                                                                    | ±   | Oui                                | Non                | Non                           | Non                                               |
| Chimiothérapie conventionnelle (type alkéran-prednisone)                               | Oui | Non                                | Non                | Non                           | Non                                               |
| Chimiothérapie intensive + autogreffe de moelle (ou de cellules souches périphériques) | Oui | Non                                | Non                | Non                           | Non                                               |
| Transplantation rénale                                                                 | ±   | Oui                                | Oui                | Oui*                          | ±                                                 |
| Transplantation cardiaque                                                              | ±   | Non                                | Non                | Oui*                          | Non                                               |
| Transplantation hépatique                                                              | Non | Non                                | Non                | Oui                           | Non                                               |

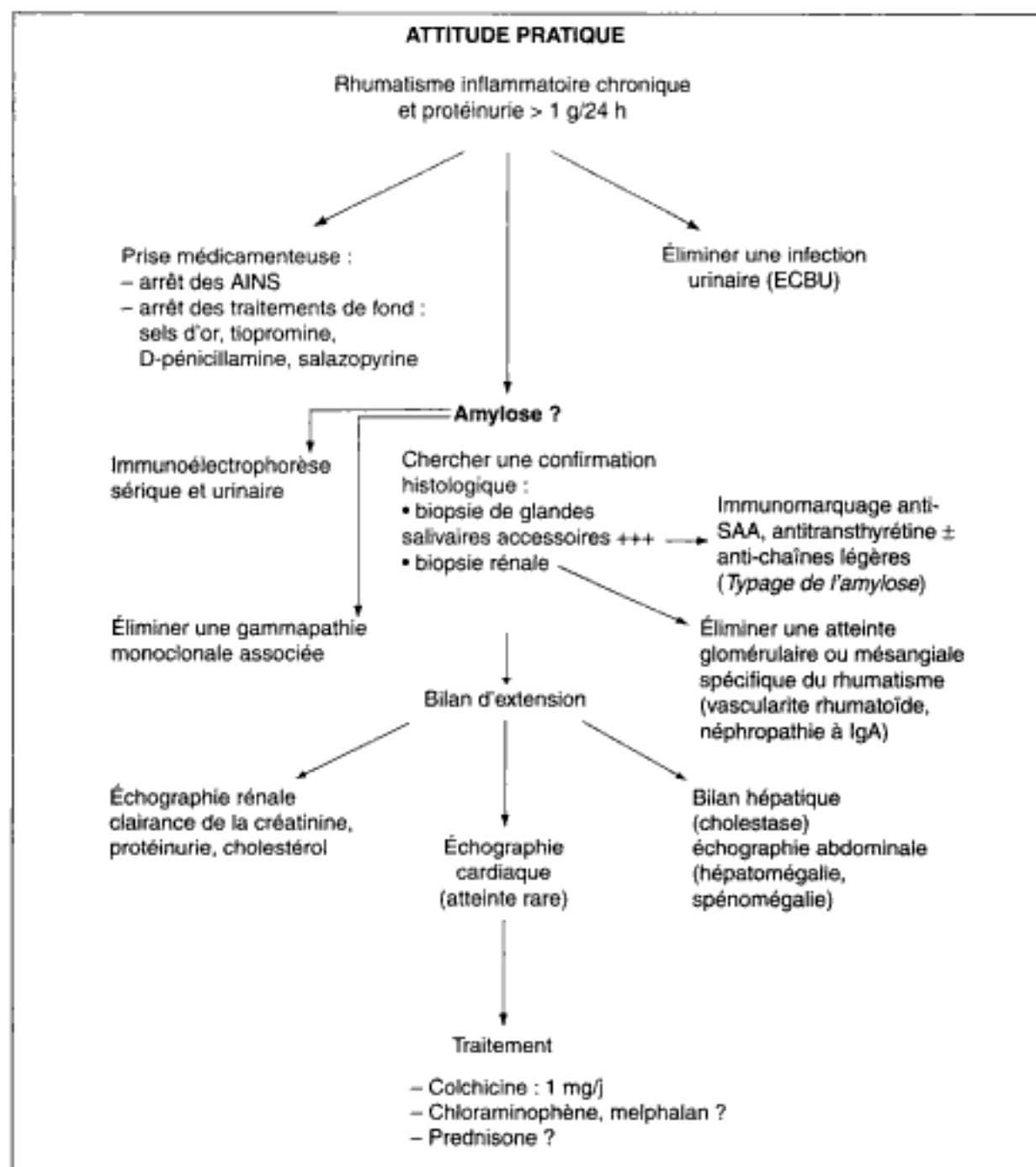
\* En association avec une transplantation hépatique.

Le traitement des amyloses reste à ce jour décevant, en dehors de l'utilisation de la colchicine en prévention de l'amylose au cours de la maladie périodique. La meilleure connaissance de la physiopathologie et des mécanismes de la fibrillogénèse devraient permettre le développement de molécules plus spécifiques et plus efficaces.

Si au cours de d'un rhumatisme inflammatoire chronique, la survenue d'une protéinurie, voire d'un syndrome néphrotique fait craindre en priorité la survenue d'une amylose, le diagnostic de certitude ne peut être apporté que par l'examen histologique après avoir éliminé les autres causes de protéinurie au cours d'un rhumatisme inflammatoire chronique (figure II.12.4).



► Fig. II.12.4 ►



**PRINCIPALES CAUSES DES AMYLOSES AA  
(PAR ORDRE DE FRÉQUENCE DÉCROISSANTE)**

- Polyarthrite rhumatoïde
- Infections pulmonaires chroniques récidivantes
- Maladie de Crohn
- Spondylarthrite ankylosante
- Amylose idiopathique
- Ostéomyélite chronique
- Maladie périodique
- Maladie de Hodgkin
- Abscesses récidivants
- Rhumatismes psoriasiques, agammaglobulinémie, brûlure infectée, arthrite chronique juvénile

# Hémochromatose génétique

VALÉRIE CANVA-DELCAMBRE

- CLINIQUE
- BIOLOGIE
- GÉNÉTIQUE
- QUANTIFICATION DE LA SURCHARGE EN FER
- SURCHARGES EN FER NON HÉMOCHROMATOSIQUES
- TRAITEMENT

L'hémochromatose est une maladie génétique caractérisée par une hyperabsorption duodénale du fer, laquelle entraîne progressivement une surcharge tissulaire en fer d'importance variable.

D'abord décrite sous le terme de cirrhose bronzée par Trousseau en 1865, l'hémochromatose fût clairement rattachée à une surcharge en fer par Recklinghausen en 1889. C'est dans les années 1970 qu'ont été démontrés son caractère héréditaire et sa transmission récessive.

L'hémochromatose génétique est l'une des maladies héréditaires les plus fréquentes chez les sujets de race blanche, avec une prévalence de l'ordre de 5 ‰. Elle s'exprime plus volontiers entre 30 et 40 ans chez l'homme, plus tardivement chez la femme en raison de la protection (incomplète) que représentent les règles et les grossesses.

## CLINIQUE

Actuellement exceptionnel, le tableau évolué associe de façon variable une hépatopathie d'évolution cirrhogène avec carcinome hépatocellulaire dans 30 % des cas, une arthropathie mécanique rarement inflammatoire, une cardiomyopathie non obstructive, une mélanodermie avec ichtyose, un diabète insulino-résistant, une insuffisance hypophysaire à prédominance gonadotrope. En l'absence de traitement, l'évolution est fatale, le plus souvent par insuffisance cardiaque ou par cancer du foie.

Le diagnostic est de plus en plus souvent posé sur des signes beaucoup plus précoces. Il s'agit essentiellement de :

- une **asthénie chronique** (60 %) ;
- une **arthropathie** (30-40 %) intéressant les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> métacarpophalangiennes (poignée de main douloureuse) mais également les articulations interphalangiennes proximales, de même que les genoux, les poignets ou les hanches. Des accès aigus de pseudo-goutte peuvent se rencontrer dans le cadre d'une arthropathie cristalline à pyrophosphate. Radiologiquement, on observe une arthropathie sous-chondrale (pincement articulaire, kystes sous-chondraux) ainsi qu'une chondrocalcinose. L'ostéoporose est fréquente, plus particulièrement chez la femme après la ménopause ;
- une **atteinte cutanée et phanérienne** avec mélanodermie, sauf chez les sujets roux, notamment des zones exposées au soleil, des cicatrices, des mamelons et des organes génitaux. On observe également une ichtyose, une koïlonychie (aspect plat voire incurvé des ongles) ainsi qu'une diminution de la pilosité. Plus tardivement peuvent apparaître des signes d'atteinte hépatique, cardiaque et/ou endocrinienne ;

La quantification de la surcharge en fer a longtemps fait appel à l'évaluation des paramètres biologiques (sidéremie, saturation de la transferrine et ferritine), qui sont limités en termes de sensibilité, de spécificité et de corrélation aux réserves en fer. Ainsi était-il nécessaire d'effectuer une biopsie hépatique afin d'évaluer les paramètres histologiques. Celle-ci permet de confirmer la surcharge en fer et sa répartition (gradient porto-centrolobulaire), de préciser l'existence ou non d'une fibrose et enfin de calculer la concentration hépatique en fer (CHF). Bien que particulièrement fiable, ce marqueur est dépendant de la potentielle hétérogénéité de la répartition de la surcharge en fer. Autrefois indispensable, la biopsie n'est actuellement réalisée chez les patients C282Y +/+ que s'il existe une hépatomégalie, une élévation des AST > ALT et une ferritine > 1 000, afin de rechercher la présence d'une fibrose (risque > 50 %). En effet, en leur absence, le risque de cirrhose ou de fibrose extensive est nul. Plus récemment, une quantification par imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) a été proposée. En IRM, la surcharge en fer se traduit par une diminution de l'intensité du signal hépatique sur les images pondérées en T2. Sous réserve d'un étalonnage spécifique et d'un choix très précis des séquences, il est possible de détecter des surcharges dès que la CHF est supérieure aux valeurs normales. Contrairement à la CHF, l'IRM est peu soumise aux hétérogénéités de répartition de la surcharge et sera donc plus fiable, notamment en cas de cirrhose.

Enfin, une évaluation rétrospective de la surcharge peut être faite par la méthode des saignées sous réserve qu'elles soient effectuées de façon rigoureuse, c'est à dire hebdomadaires, d'un volume de 400 à 500 mL, et soigneusement consignées. L'évaluation se fera sur le volume total de sang qu'il aura été nécessaire de soustraire pour obtenir une ferritine inférieure à 50 µg/L, en sachant qu'un litre de sang contient 500 mg de fer. Une surcharge supérieure à 3 g chez la femme et à 5 g chez l'homme correspondrait à une hémochromatose homozygote.

La concentration hépatique en fer (CHF) est effectuée sur du tissu hépatique frais ou sur un bloc biopsique. Elle est fortement corrélée avec l'excès de fer stocké dans l'organisme. Il s'agit de la méthode de référence pour évaluer le degré de charge hépatique en fer. La limite supérieure de la normale est de 36 µmoles par gramme de foie sec.

Lors de l'examen histopathologique, les dépôts de fer ne sont visibles, notamment dans les faibles surcharges, qu'après coloration spéciale : la coloration de Perl's. Cette coloration est volontiers faite en routine compte tenu de sa simplicité et de sa spécificité. Deugnier et collaborateurs ont proposé une grille de quantification histologique de la surcharge hépatique en fer tenant compte de l'importance, de la situation lobulaire et de la localisation cellulaire (secteurs hépatocytaires, sinusoidaux et portaux) des dépôts de fer. La grille aboutit à 3 scores : hépatocytaires (0 à 36), sinusoidaux (0 à 12) et portaux (0 à 12) dont la somme détermine le score total en fer (0 à 60). Ce score histologique est parfaitement bien corrélé à la CHF.

## SURCHARGES EN FER NON HÉMOCHROMATOSIQUES

Ces surcharges en fer non liées à une homozygotie C282Y regroupent des troubles héréditaires du métabolisme du fer et des surcharges acquises ou secondaires. Le rôle, dans l'expression de ces surcharges, des hétérozygoties C282Y ou H63D et de l'homozygotie H63D, reste, à l'heure actuelle, encore incertain (tableau II.12.V).

**Tableau II.12.V Surcharges en fer non hémochromatosiques***Troubles héréditaires du métabolisme du fer*

Surcharges néonatales  
 Hémochromatose néonatale  
 Syndrome de Zellweger  
 Hémochromatose juvénile  
 Atransferrinémie congénitale  
 Acéruléoplasmine héréditaire  
 Surcharge africaine en fer

*Surcharges acquises*

Syndrome polymétabolique  
 Hépatopathies chroniques d'origine alcoolique ou virale, cirrhose et carcinome hépatocellulaire  
 Porphyrurie cutanée tardive  
 Dysérythropoïèses (thalassémie, anémie sidéroblastique, anémie dysérythropoïétique congénitale)  
 Apport excessif en fer

## TRAITEMENT

Le traitement de référence est représenté par les saignées. Leur réalisation consiste à effectuer une soustraction de 400 à 500 mL de sang de façon hebdomadaire jusqu'à obtention d'une ferritine entre 20 et 50 µg/L associée à un coefficient de saturation < 30 %. Cet objectif atteint, les saignées sont progressivement espacées (mensuelles puis tous les 2 à 3 mois). Le traitement d'entretien est maintenu à vie.

La tolérance des saignées est généralement bonne. L'efficacité du traitement est constante en terme de surcharge en fer. En l'absence de cirrhose ou de diabète au moment du diagnostic, l'espérance de vie est normale sous réserve d'un traitement bien conduit. En cas de cirrhose, le pronostic reste bien meilleur que celui des autres cirrhoses (survie à 5 ans : 75-92 %).

Concernant les manifestations cliniques, l'efficacité est :

- bonne sur la fatigue, la mélanodermie et la cytolyse,
- modérée sur les arthralgies, le diabète ou l'intolérance aux hydrates de carbone, la cardiopathie, la fibrose hépatique sans cirrhose,
- médiocre sur l'impuissance,
- absente sur la cirrhose et sur le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (lorsque la cirrhose est présente au début du traitement).

Le recours aux perfusions sous-cutanées de desferrioxamine est exceptionnel et réservé aux contre-indications des saignées.

**Tableau II.12.VI Hyperferritinémie sans surcharge en fer**

|                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cytolyse                                                                                  |
| Augmentation de la synthèse de la ferritine                                               |
| Activation macrophagique (syndrome inflammatoire, érythrophagocytose, maladie de Gaucher) |
| Alcoolisme chronique                                                                      |
| Hyperthyroïdie                                                                            |
| Maladies tumorales solides ou hématologiques                                              |
| Syndrome hyperferritinémie-cataracte                                                      |

## Porphyries

PIERRE-YVES HATRON

- PORPHYRIE AIGUË INTERMITTENTE
- PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE
- PORPHYRIE VARIEGATA
- COPROPORPHYRIE HÉRÉDITAIRE
- MALADIE DE GÜNTHER
- PROTOPORPHYRIE ÉRYTHRO-HÉPATIQUE
- PHYSIOPATHOLOGIE
- TRAITEMENT DES PORPHYRIES

Les porphyries sont des affections héréditaires monogéniques pour la plupart de transmission autosomique et dominante caractérisées par un déficit d'une enzyme intervenant à la biosynthèse de l'hème.

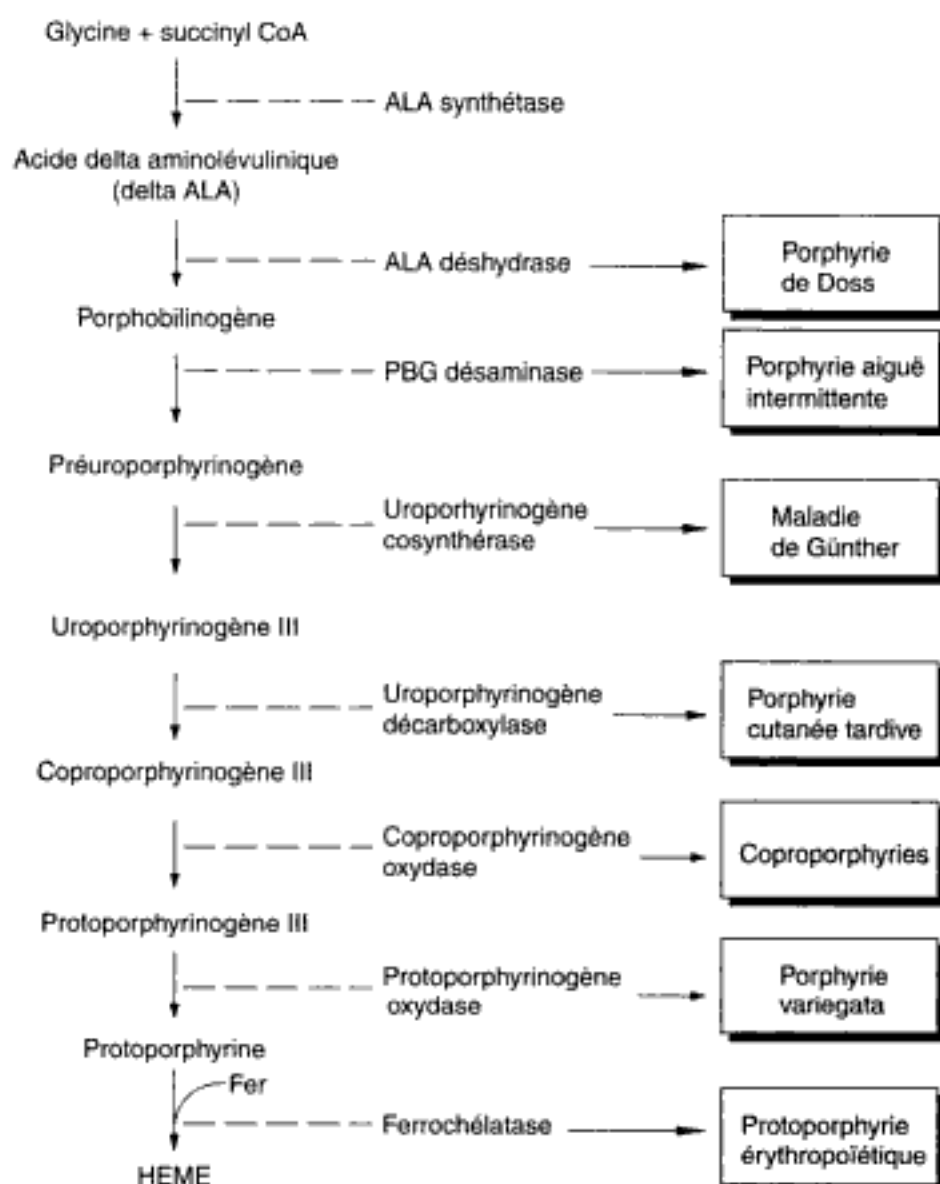
Biologiquement, ces affections sont marquées par une hyperproduction des porphyrines situées en amont du blocage enzymatique et de leurs précurseurs (acide delta aminolévulinique et porphobilinogène) par feed-back positif sur l'acide delta aminolévulinique-synthétase, enzyme clé du métabolisme de l'hème.

Chaque porphyrie présente un profil biologique caractéristique, au moins pendant les poussées de la maladie (figure II.13.1). La certitude diagnostique est apportée par la mise en évidence du déficit enzymatique. Ces affections sont volontiers latentes, fréquemment dépistées à l'occasion d'une enquête familiale. Les porphyries sont habituellement classées en fonction de l'organe où siège la synthèse accrue des porphyrines. On distingue ainsi les porphyries hépatiques, les porphyries érythropoïétiques, les porphyries mixtes.

### Classification des porphyries

| Type de porphyrie                                                                                                            | Déficit enzymatique correspondant                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Porphyries hépatiques</b>                                                                                                 |                                                                                                                                                       |
| 1. Porphyrie aiguë intermittente<br>2. Porphyrie cutanée tardive<br>3. Porphyrie variegata<br>4. Coproporphyrine héréditaire | Uroporphyrinogène-synthétase<br>Uroporphyrinogène-décarboxylase<br>Protoporphyrinogène-oxydase<br>et/ou ferrochélatase<br>Coproporphyrinogène-oxydase |
| <b>Porphyries érythropoïétiques</b>                                                                                          |                                                                                                                                                       |
| 1. Porphyrie érythropoïétique congénitale (maladie de Günther)                                                               | Uroporphyrinogène III cosynthétase                                                                                                                    |
| 2. Coproporphyrine érythropoïétique (exceptionnel)                                                                           | Coproporphyrinogène-oxydase                                                                                                                           |
| <b>Porphyrie mixte</b>                                                                                                       |                                                                                                                                                       |
| Protoporphyrine érythrohépatique (anciennement érythropoïétique)                                                             | Ferrochélatase                                                                                                                                        |



► **Fig. II.13.1** Biosynthèse de l'hème. ►

## PORPHYRIE AIGUË INTERMITTENTE

La porphyrie aiguë intermittente est caractérisée par un déficit en uroporphyrinogène synthétase de transmission autosomique dominante. Fréquente en Scandinavie, c'est aussi la plus fréquente des porphyries en France. Elle touche la femme 8 fois sur 10.

### **Manifestations cliniques**

La porphyrie aiguë intermittente débute chez le sujet jeune. Elle reste asymptomatique en l'absence de facteur déclenchant. Ces facteurs induisent une évolution par poussées de la maladie. La fréquence et la gravité des poussées sont variables selon les patients.

**Facteur d'induction des poussées au cours de la porphyrie aiguë intermittente,  
de la porphyrie variegata, de la coproporphyrémie héréditaire**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intervention chirurgicale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Stress                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Infection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Toxiques : alcool, benzène                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Médicaments : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypnotiques et tranquillisants (barbituriques, méprobamate...)</li> <li>• Anti-épileptiques (hydantoïnes, diones, succinimide),</li> <li>• Sulfamides</li> <li>• Analgésiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (phénylbutazone)</li> <li>• Antibiotiques : phénicols, griséfuline</li> <li>• Antihypertenseurs : alpha-méthyl-dopa</li> <li>• Œstroprogestatifs</li> </ul> |

Peuvent être prescrits sans problème : l'aspirine, le propranolol, la chlorpromazine, la péthidine, la morphine.

### ► Syndrome douloureux abdominal

Il est volontiers inaugural. Il s'agit de douleurs solaires, épigastriques. Ces algies sont parfois atypiques, diffuses ou localisées, à type de coliques. Des manifestations digestives à type de nausées, vomissements ou constipation sont volontiers présentes. Cette symptomatologie dure quelques heures à quelques jours. L'association fréquente à une fébricule, à une hyperleucocytose peut être source de problèmes diagnostiques impliquant alors une sanction chirurgicale imméritée.

### ► Syndrome neurologique

Les manifestations neurologiques sont rarement inaugurales. Il s'agit de neuropathies périphériques à tendance extensive, volontiers bilatérales et symétriques. Il s'agit parfois de multinévrites, de quadriplégie. Le pronostic vital est ici engagé par le risque d'atteinte bulbaire, de paralysie des centres respiratoires. Le liquide céphalo-rachidien est normal. Cette atteinte neurologique est volontiers régressive en quelques semaines à quelques mois.

D'autres manifestations neurologiques peuvent se rencontrer convulsions, coma.

### ► Syndrome psychique

Des troubles de l'humeur, des manifestations confusionnelles ou psychotiques, contemporaines de la poussée de la maladie, peuvent être source d'erreur diagnostique.

*Il n'y a pas de manifestation cutanée.*

### ► Autres manifestations

Sont parfois rencontrés

- une tachycardie, une hypertension artérielle,
- une hépatomégalie,
- une intolérance aux hydrates de carbone,
- un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH.

## ► **Biologie**

Le diagnostic de porphyrie aiguë intermittente peut être évoqué sur la coloration rouge porto des urines, urines noircissant à la lumière. Cet élément est lié à l'excrétion urinaire accrue l'uroporphyrinogène de type III ; les taux des précurseurs, acide delta-aminolévulinique et porphobilinogène, sont très augmentés. L'excrétion fécale d'uro- et de coproporphyrines est également accrue. Le diagnostic pourra être confirmé par le dosage de l'uroporphyrinogène-1-synthétase des globules rouges.

## ► **Diagnostic différentiel**

L'association de douleurs abdominales et de manifestations neurologiques périphériques peut faire évoquer un saturnisme, ce d'autant que l'excrétion urinaire d'acide delta aminolévulinique est accrue ; le taux de porphobilinogène, quant à lui, est normal. Le diagnostic sera confirmé par le dosage de la plombémie et surtout l'épreuve de plomburie provoquée.

# ► PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE

La porphyrie cutanée tardive est la forme la plus fréquente de porphyrie après la porphyrie aiguë intermittente. On en distingue deux types :

- la forme héréditaire, caractérisée par un déficit généralisé autosomique dominant en uroporphyrinogène-décarboxylase ;
- la forme acquise, caractérisée par un déficit de l'activité de cet enzyme au niveau hépatique : cette forme se rencontre essentiellement au cours des cirrhoses d'origine commune.

Divers facteurs peuvent déclencher des poussées de la maladie : alcool, virus de l'hépatite C, œstrogènes, hexachlorobenzène (fongicide inhibant la synthèse hépatique d'urodécarboxylase). Une surcharge ferrique est volontiers constatée au cours de cette affection.

Notons que les drogues habituellement inductrices de poussées de porphyrie aiguë intermittente sont sans effet sur la porphyrie cutanée tardive.

## ► **Manifestations cliniques**

La maladie débute volontiers chez l'adulte après 40 ans.

La symptomatologie, essentiellement cutanée, touche les zones exposées à la lumière (visage, dos des mains) et associe les éléments suivants :

- fragilité cutanée avec cicatrisation retardée,
- vésicules ou bulles laissant place à des cicatrices atrophiques pigmentées (figure II.13.2, cahier couleur),
- kystes miliaires survenant volontiers sur ces cicatrices,
- hyperpigmentation,
- hypertrichose prédominant dans la région temporo-malaire,
- lésions sclérodermiformes,
- onychodystrophie.

L'examen clinique peut en outre déceler une hépatomégalie, par stéatose ou cirrhose.

On a signalé des associations pathologiques avec, notamment, la maladie lupique, une anémie hémolytique auto-immune.

## ■ **Biologie**

L'excrétion urinaire et fécale d'uro- et coproporphyrinogène de types I et III est accrue. L'excrétion des précurseurs est normale. La sidérémie est volontiers élevée. Une sérologie de l'hépatite C doit être réalisée de principe.

## ■ **Diagnostic différentiel**

Une éruption avec photosensibilisation fera notamment évoquer une lucite polymorphe, un hydroa vacciniforme, la porphyrie variegata. Signalons que les hémodialysés peuvent présenter une éruption proche de la porphyrie cutanée tardive (pseudoporphyrie cutanée tardive des hémodialysés). Le métabolisme des porphyrines est en principe normal. Le déterminisme de cette affection est encore mal expliqué.

## ■ **PORPHYRIE VARIEGATA**

Cette affection, exceptionnelle en France, fréquente chez les blancs d'Afrique du Sud, est caractérisée par un déficit autosomique dominant en protoporphyrinogène oxydase et/ou en ferrocatalase.

La symptomatologie débute chez l'adulte jeune et associe les manifestations cutanées de la porphyrie cutanée tardive aux manifestations viscérales de la porphyrie aiguë intermittente. Les facteurs induisant les poussées sont les mêmes que ceux de la porphyrie intermittente (voir encadré). Le diagnostic sera également évoqué sur la notion d'antécédents familiaux.

Biologiquement, on note dans les urines une élévation de l'élimination des précurseurs, des uro- et des coproporphyrines. Dans les selles, les uro- et les coproporphyrines sont également élevées ainsi que les protoporphyrines (à la différence de ce que l'on retrouve dans la porphyrie aiguë intermittente). Ce profil fécal persiste en dehors des poussées.

## ■ **COPROPORPHYRIE HÉRÉDITAIRE**

Cette porphyrie hépatique, caractérisée par un déficit autosomique dominant en coproporphyrinogène-oxydase, est rare.

Les patients présentent les manifestations viscérales de la porphyrie aiguë intermittente avec les mêmes facteurs déclenchants. Les manifestations neurologiques sont toutefois plus rares et d'un meilleur pronostic. Dans environ un tiers des cas, des manifestations cutanées avec photosensibilisation sont signalées.

Biologiquement, cette affection est caractérisée par une excrétion urinaire accrue des coproporphyrines et des précurseurs et par une excrétion fécale d'uro et surtout de coproporphyrines de type III.

## ■ **MALADIE DE GÜNTHER**

Cette porphyrie érythropoïétique congénitale, caractérisée par un déficit en uroporphyrinogène-cosynthétase, est une affection exceptionnelle.

– manifestations cutanées avec accidents graves de photosensibilisation, vésicules, bulles surinfectées, cicatrices atrophiques, nécrose cutanée mutilante on retrouve par ailleurs une hyperpigmentation, une hypertrichose,

- manifestations oculaires : conjonctivite, kératite,
- érythrodontie observée en lumière de Wood,
- anémie normochrome normocytaire régénérative, de nature hémolytique ; on retrouve une fluorescence rouge en lumière UV des érythroblastes de la moelle osseuse,
- hépto-splénomégalie.

L'évolution de cette affection est sévère, volontiers mortelle par complications hémolytiques ou infectieuses.

La biologie met en évidence une élévation des uro-et coproporphyrines plasmatiques et globulaires (avec fluorescence des hématies). Les uro- et coproporphyrines urinaires et fécales sont également élevées avec élimination normale des précurseurs.

## PROTOPORPHYRIE ÉRYTHRO-HÉPATIQUE

Cette affection autosomique dominante, caractérisée par un déficit en ferrochélatase à faible pénétrance, débute dans la petite enfance.

La symptomatologie est essentiellement dermatologique, marquée par un prurit, des lésions cutanées prédominant dans les zones exposées à la lumière : érythème, vésicules, urticaire. Toute urticaire solaire débutant dans l'enfance doit faire rechercher de principe une protoporphyrine érythro-poïétique.

Les autres manifestations cutanées sont accessoires : excoriations, cicatrices, aspect lichénifié du dos des mains, hyperpigmentation.

Le pronostic vital n'est pas engagé au cours de cette affection ; toutefois, des complications viscérales peuvent survenir, à type de lithiase biliaire faite de calculs riches en protoporphyrines (10 % des cas). Une atteinte hépatique à type de stéatose, de cirrhose par accumulation de protoporphyrines au niveau du système réticulo-endothélial peut être rencontrée.

Biologiquement, l'élévation considérable du taux des protoporphyrines plasmatiques et globulaires est caractéristique de l'affection. La biologie urinaire est normale. L'excrétion fécale des protoporphyrines est accrue.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les manifestations des crises aiguës des porphyries (neuropathie végétative, neuropathie périphérique) restent de mécanisme imprécis. On évoque une neurotoxicité de l'acide delta aminolévulinique, un mécanisme de fausse neurotransmission, une perturbation métabolique du fonctionnement neuronal.

Les manifestations cutanées sont liées au fait que les porphyrines (et non les porphyrinogènes) sont des molécules actives sur le plan photochimique. Ces activations s'effectuent aux alentours de 400 nanomètres (bande de Soret). La molécule activée cède son énergie en milieu ambiant, permettant la formation de radicaux libres et de radicaux peroxydés toxiques pour la cellule.

Un phénomène similaire se produit au niveau des hématies dans la porphyrie érythropoïétique de Günther, expliquant l'anémie hémolytique (photohémolyse).

## TRAITEMENT DES PORPHYRIES

Dans tous les cas, le traitement préventif repose sur une enquête familiale. Au cours des porphyries hépatiques, il conviendra d'éviter les facteurs d'induction des poussées.



Au cours des porphyries hépatiques, le traitement de la crise fait appel la chlorpromazine voire à la morphine ; l'hématine (Normosang) administrée dès le début de la crise (perfusion de 30 à 45 min) restaure le stock d'hème hépatique et stoppe la crise de manière spectaculaire.

Au cours de la porphyrie cutanée tardive, les saignées abondantes (300 mL deux fois par semaine) entraînent une amélioration rapide de la symptomatologie. Les anti-paludéens de synthèse (chloroquine, 75 mg deux fois par semaine), contre-indiqués dans la porphyrie aiguë intermittente et la porphyrie variegata, sont utiles dans la porphyrie cutanée tardive et par la formation de complexes chloroquine – uroporphyrines plus facilement éliminés.

Les manifestations cutanées de photosensibilisation (sauf celles de la porphyrie variegata) sont régulièrement améliorées par le bêta-carotène à la dose de 100 mg/jour l'été. Ce bêta-carotène diminue les phénomènes de photosensibilisation par absorption des radicaux libres au prix d'une coloration jaune orangée des téguments. Dans ces affections, les écrans solaires peuvent être prescrits (dioxyde de titane, dihydroxy-acétone).

D'autres médicaments ont pu être utilisés avec des fortunes variables : vitamine B6, adénosine-diphosphatase (Adenyl), plasmaphérèses, chélateurs (éthylènediamine tétra-acétate, desferrioxamine).

# La maladie de Wilson

JEAN-CLAUDE PARIS

- SIGNES ÉVOCATEURS DU DIAGNOSTIC
- BIOLOGIE
- IMAGERIE
- ANATOMOPATHOLOGIE
- PATHOGÉNIE
- TRAITEMENT
- CONCLUSION

La maladie de Wilson est une maladie métabolique rare, transmise selon un mode autosomique récessif, liée à une anomalie métabolique conduisant à une accumulation excessive de cuivre dans l'organisme. C'est une affection particulière par le fait qu'un traitement médical simple, la d-pénicillamine permet de prévenir l'aggravation des lésions et généralement d'obtenir une amélioration franche et durable des manifestations cliniques. Il est donc essentiel de bien la connaître pour en faire précocement le diagnostic.

Affection génétique autosomique récessive. Seuls les sujets homozygotes en sont atteints. Leur prévalence est de l'ordre de 3 pour 100 000. Le gène de la maladie de Wilson a été localisé et séquencé ; il est situé sur le bras court du chromosome 13 13.Q.14.3 ; il code pour une protéine appartenant à la famille des ATPases de type P. À ce jour, plus de 40 mutations différentes du gène ont été observées rendant le diagnostic génétique difficile.

## ■ SIGNES ÉVOCATEURS DU DIAGNOSTIC

Les premières manifestations apparaissent le plus souvent chez des adolescents et des adultes jeunes.

### ■ ***Le foie est le premier organe lésé***

Le foie en effet, siège de l'anomalie biologique, responsable de la maladie, est le premier organe où l'accumulation du cuivre entraîne des lésions. Celles-ci peuvent correspondre :

- à une insuffisance hépatocellulaire aiguë ;
- à un tableau d'hépatite chronique ;
- à un tableau de cirrhose décompensée.

L'insuffisance hépatique aiguë qui est rare correspond en fait à une aggravation brutale d'une maladie chronique jusqu'alors méconnue. Elle se caractérise par l'apparition brutale d'un ictère voire d'une ascite, d'une encéphalopathie hépatique. Le tableau biologique est celui d'une hépatite sévère avec élévation des transaminases, de la bilirubine, affaissement des facteurs de coagulation. La

coexistence d'une anémie hémolytique à test de Combs (–) et la recherche très précoce d'un anneau de Keizer Flechner est très évocateur du diagnostic de maladie de Wilson.

En l'absence de traitements spécifiques et dans certains cas d'une transplantation en urgence, la mort se fait en quelques jours ou quelques semaines. Un tableau de cirrhose est beaucoup plus exceptionnel, il se rencontre plus tardivement, entre 30 et 40 ans.

Le carcinome hépatocellulaire est plus rare que dans d'autres hépatopathies chroniques probablement parce que le traitement de la maladie est précoce ou que les malades sont transplantés.

### ► **Entre 10 et 30 ans, les manifestations neurologiques**

Curieusement, les manifestations sont essentiellement motrices : les troubles s'installent progressivement, aggravés par les efforts, les émotions.

Il s'agit d'une hypertonie, d'une dysarthrie, d'une instabilité à la station debout, à la marche, de maladresse voire de mouvements choréiformes ou athétosiques. Au maximum, ces symptômes réalisent un syndrome akinéto-hypertonique ou une forme de pseudo-sclérose avec prédominance du tremblement.

Les troubles psychiatriques se voient dans 30 % des cas. Il peut s'agir de troubles du comportement isolés, d'un syndrome dépressif, d'un syndrome démentiel ou maniaco-dépressif. Chez l'enfant, il peut exister des difficultés scolaires avec des troubles de la parole et de l'écriture.

### ► **D'autres manifestations ont été exceptionnellement rapportées :**

- lésions tubulaires rénales ;
- lésions ostéo-articulaires, cardiomyopathie, hyper pigmentation cutanée.

## BIOLOGIE

*Mesure de la céruléoplasminémie.* Elle est abaissée, inférieure à 0,10 g/L dans 95 % des cas : non pathognomonique, elle est très évocatrice.

*Métabolisme du cuivre.* La cupurie est constamment élevée,  $> 3 \mu\text{mol}/24 \text{ h}$  et encore plus quand il existe une anémie hémolytique qui accompagne le passage massif de cuivre dans le sang. La cuprémie se situe entre 15 et 20  $\mu\text{mol}/\text{L}$ . Il vaut mieux s'intéresser au cuivre ionique dont la concentration est toujours supérieure à 2  $\mu\text{mol}/\text{L}$ .

## IMAGERIE

*L'anneau de Kayser-Fleischer* (figure II.13.2, cahier couleur) constitue la manifestation ophtalmologique la plus fréquente, non pathognomonique mais très représentative. Il s'agit d'un anneau de couleur verte ou bronze, siègeant à la périphérie de la cornée, mis en évidence par un examen à la lampe à fente.

*La cataracte en forme de tournesol est beaucoup plus exceptionnelle.*

## ANATOMOPATHOLOGIE

L'apport de la biopsie hépatique est essentiel pour mesurer la concentration du cuivre hépatique. Normalement comprise entre 0,3 et 0,6  $\mu\text{mol/g}$  par gramme de foie sec, la concentration peut atteindre 25  $\mu\text{mol/g}$ , très supérieure à ce qui est observé dans certaines cholestases chroniques.

## PATHOGÉNIE

La maladie de Wilson est la conséquence de l'accumulation du cuivre dans les tissus.

- Il s'accumule d'abord dans les hépatocytes au cours des 10 à 20 premières années de la vie. Le cuivre qui n'est pas excrété dans la bile s'accumule au niveau des cytoplasmes des hépatocytes. La maladie est à ce stade, asymptomatique.
- Il est redistribué au cytoplasme et au lysosome hépatocytaire sans qu'il n'y ait de manifestation clinique, sauf lorsque cette libération est brutale et s'accompagne alors d'une nécrose hépatocytaire et d'une hémolyse massive.
- D'autres tissus vont être touchés, le système nerveux central et la cornée et à ce stade il existe donc déjà des lésions hépatiques sévères.
- Les troubles neurologiques surviennent puisque le cuivre accumulé dans le système nerveux central occasionne des lésions qui intéressent principalement les noyaux gris centraux, lésions qui sont d'ailleurs visibles en IRM.

## TRAITEMENT

- Il repose sur l'administration continue de chélateur du cuivre dans le but de réduire le stock de l'organisme et quand le traitement est précoce, de prévenir la constitution de lésions irréversibles du foie et du système nerveux central.
- La D-pénicillamine est le chélateur le plus utilisé ; le cuivre se lie à cette molécule et le complexe est alors éliminé dans les urines. Il est licite de commencer par un traitement à la posologie d'un à deux grammes par jour puis d'augmenter progressivement la posologie. Ceci entraîne une augmentation de la cuprurie. Le traitement doit être poursuivi toute la vie avec la dose d'entretien d'un gramme par jour.

Les troubles neurologiques peuvent régresser lentement avec le traitement, notamment les tremblements, les troubles de l'écriture alors que la dystonie s'amende plus difficilement.

Ce traitement n'est pas toujours bien supporté puisqu'il existe des réactions d'hypersensibilité chez environ 20 % des patients. Certains effets secondaires pourraient être favorisés par une carence en vitamine B6 qu'il faut donc supplé-  
menter en permanence.

- La trientine ou trienc, triéthylène tétramine dihydrochlorure est un autre chélateur du cuivre, utilisable quand la D-pénicillamine n'est pas tolérée ; son pouvoir est un peu plus faible et l'administration se fait à la même dose 1 g à 1,5 g/j.
- L'administration de sels de zinc par voie orale diminue l'absorption intestinale du cuivre et a permis parfois d'être utilisée en monothérapie en traitement d'entretien.
- La transplantation hépatique est le seul traitement radical de l'anomalie métabolique. Elle doit être proposée soit en urgence devant une hépatite fulminante

► L'interruption du traitement du fait d'une amélioration clinique, peut se compliquer d'une dégradation parfois brutale, extrêmement dangereuse.

associée à une anémie hémolytique chez le sujet jeune, soit en présence de complications de la cirrhose qui se développe progressivement.

Le **dépistage familial** doit être effectué dans la fratrie d'une maladie de Wilson par des éléments classiques cliniques et biologiques. L'étude génétique commence à être possible.

## CONCLUSION

La maladie de Wilson doit être connue du fait de la possibilité de son traitement médical, voire par la transplantation hépatique. Depuis peu un modèle animal est disponible, le rat LEC chez lequel il existe une anomalie de transport intracellulaire du cuivre tout à fait comparable à ce qui se passe chez l'homme.



anticorps. En leur absence, il faut rechercher les Ac anti-SLA, anti-cytosol 1 (LC1), anti récepteurs aux asialoglycoprotéines et les pANCA. L'étude du typage HLA objective volontiers des allèles B8, DR3 et DR4.

## HISTOLOGIE

Indispensable au diagnostic, elle objective une hépatite d'interface périportale ou péricentrale avec un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire et nécrotique débordant la lame bordante, une nécrose péri-portale voire centro-lobulaire ou panlobulaire. Une fibrose est souvent présente et importante, avec dans 25 à 50 % des cas une cirrhose dès la première biopsie.

## CLASSIFICATION

*L'hépatite auto-immune de type I* est caractérisée par la présence d'AMA (80 %) et d'ANA de type homogène voire moucheté (40-60 %) et intéresse surtout la femme. Une cirrhose est présente au moment du diagnostic dans 25 % des cas. En l'absence de ces anticorps, il faut rechercher les anticorps anti-SLA et anti récepteurs aux asialoglycoprotéines.

*L'hépatite auto-immune de type II* est caractérisée par la présence d'anti-LKM1, lesquels varient en fonction du stade de la maladie. Absents ou à titre faible lors de la phase aiguë, ils s'élèvent à la phase chronique pour devenir très élevés en cas de cirrhose. De plus, ils disparaissent sous traitement immunosuppresseur. En l'absence de ces anticorps, il faut rechercher les anticorps anti-LC1. Elle s'observe essentiellement chez l'enfant et l'adolescent avec un mode de révélation volontiers plus aigu et une évolution rapide vers la cirrhose (80 % en 3 ans) que dans le type I.

## PATHOGÉNIE

Elle est encore mal comprise. Il semble que, sur un terrain génétique prédisposé et sous l'influence d'un facteur déclenchant (médicaments, virus...), apparaisse une perte de tolérance vis-à-vis du soi et plus précisément vis-à-vis des auto-antigènes hépatiques (récepteurs aux asialoglycoprotéines). Les mécanismes à l'origine des lésions histologiques semblent avant tout médiés par les auto-anticorps réagissant avec des antigènes spécifiques du foie exprimés à la surface des hépatocytes dans le cadre d'une réaction cytotoxique anticorps dépendante.

## SYNDROMES DE CHEVAUCHEMENT (OVERLAP SYNDROME)

Il s'agit de formes frontières entre l'hépatite auto-immune (HAI) et des cholestases chroniques telles que la cirrhose biliaire primitive (CBP), la cholangite sclérosante primitive (CSP) ou la cholangite auto-immune.

Le diagnostic d'*overlap syndrome CBP/HAI* peut être retenu lorsque sont présents au moins 2 critères de CBP (Ph Alcalines > 1,5 N et/ou  $\gamma$ GT > 3 N, Ac anti mitochondries M2 > 1/80, cholangite destructrice lymphocytaire) et au

Score diagnostique révisé par le groupe international de l'HAI

|    | Paramètres                                     |                                                                                                                                                    | Score                                      | Notes                                                                                                                   |
|----|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Sexe                                           | Féminin                                                                                                                                            | + 2                                        |                                                                                                                         |
| 2  | Ph Alc/ASAT (ou ALAT)                          | < 1.5 N<br>1.5-3.0<br>> 3                                                                                                                          | + 2<br>0<br>- 2                            |                                                                                                                         |
| 3  | Gammaglobulines ou IgG au dessus de la normale | > 2<br><br>1.5-2.0<br>1.0-1.5<br>< 1.0                                                                                                             | + 3<br><br>+ 2<br>+ 1<br>0                 |                                                                                                                         |
| 4  | ANA, AML ou LKM1                               | > 1/80<br>1/80<br>1/40<br>< 1/40                                                                                                                   | + 3<br>+ 2<br>+ 1<br>0                     | des titres plus faibles (spécialement LKM1) sont significatifs chez l'enfant et peuvent être scorés<br><br>+ 1 au moins |
| 5  | AMA positifs (antimitochondries)               |                                                                                                                                                    | - 4                                        |                                                                                                                         |
| 6  | Marqueurs viraux                               | positifs<br>négatifs                                                                                                                               | - 3<br>+ 3                                 | IgM antiHAV, Ag HBs, IgM antiHBc, anti VHC et VHC - RNA + sérologie CMV, EBV                                            |
| 7  | Médicaments hépatotoxiques                     | oui<br>non                                                                                                                                         | - 4<br>+ 1                                 |                                                                                                                         |
| 8  | Alcool                                         | < 25 g/j<br>> 60 g/j                                                                                                                               | + 2<br>- 2                                 |                                                                                                                         |
| 9  | Histologie hépatique                           | hépatite d'interface<br><br>infiltrat lympho-plasmocytaire prédominant<br>rosettes<br>aucune de ces lésions<br>lésions biliaires<br>autres lésions | + 3<br><br>+ 1<br>+ 1<br>- 5<br>- 3<br>- 3 | fait référence aux lésions de la CBP et de la CSP                                                                       |
| 10 | Maladies auto-immunes associées                |                                                                                                                                                    | + 2                                        | chez le patient ou apparentés au 1 <sup>er</sup> degré                                                                  |

suite ►

|    |                                    |                                              |     |                                                                 |
|----|------------------------------------|----------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------|
| 11 | Paramètres optionnels additionnels | séropositivité pour d'autres auto Ac définis | + 2 | ANA, AML et LKM1 si négatifs (pANCA, antiLC1, SLA, anti ASGP-R) |
| 12 | HLA DR3 ou DR4                     |                                              | + 1 |                                                                 |
| 13 | Réponse au traitement              | complète                                     | + 2 |                                                                 |
|    |                                    | rechute                                      | + 3 |                                                                 |

Score diagnostique cumulé

Pré-traitement

HAI certaine &gt; 15

HAI probable 10-15

Post-traitement

HAI certaine &gt; 17

HAI probable 12-17

# La cirrhose biliaire primitive

JEAN-CLAUDE PARIS

■ ÉPIDÉMIOLOGIE  
■ SIGNES ÉVOCATEURS DU DIAGNOSTIC  
■ BIOLOGIE  
■ IMAGERIE  
■ ANATOMOPATHOLOGIE

■ MALADIES ASSOCIÉES  
■ FORMES COMPLIQUÉES  
■ DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL  
■ PRONOSTIC  
■ PATHOGÉNIE  
■ TRAITEMENT

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie chronique cholestatique caractérisée par une inflammation portale et par une nécrose des cellules des canaux biliaires de petits et de moyens calibres. Cette cholangite chronique non suppurative se caractérise sur le plan immunologique par la présence quasi constante d'anticorps anti mitochondrie de type M2. Comme pour d'autres maladies cholestatiques, la transplantation hépatique a bouleversé le pronostic des formes très évoluées.

## ■ ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie survient avec une nette prédominance féminine, à un âge médian de 50 à 55 ans. Sa prévalence est de l'ordre de 10 à 20 pour 100 000 habitants. Cette maladie est très souvent associée à d'autres pathologies auto-immunes.

## ■ SIGNES ÉVOCATEURS DU DIAGNOSTIC

Pendant de longues années, probablement de 5 à 10 ans, la maladie reste totalement asymptomatique. Lorsqu'elle le devient, le prurit et le signe fonctionnel le plus souvent présent environ 50 % ; il est d'abord intermittent, prédominant le soir ou la nuit, puis devient de plus en plus invalidant.

Parfois il se révèle lors du dernier trimestre d'une grossesse posant le problème des cholestases gravidiques.

À ce stade, l'examen clinique peut être normal mais révèle très souvent une hépatomégalie. L'ictère est plus tardif, de même que les classiques signes d'hyper pigmentation, de zones de lichenification liées au prurit, du xanthelasma. La maladie peut-être découverte au stade de complications, aussi bien hémorragie digestive en rapport avec l'hypertension portale que syndrome œdémato-ascitique.

Dans l'autre moitié des cas, le diagnostic est porté devant une altération du bilan biologique hépatique, notamment les signes de cytolyse, élévation des transaminases ou de cholestase, gamma GT, phosphatases alcalines, 5'nucléotidase.

Enfin la CBP peut être mise en évidence à l'occasion d'une autre affection auto-immune telle que pathologie thyroïdienne, syndrome sec, phénomène de Raynaud, maladie coeliaque.

## BIOLOGIE

Les arguments les plus discriminants sont :

- les anticorps anti mitochondrie  $> 1/100^e$  en immunofluorescence indirecte ;
- l'augmentation des immunoglobulines et notamment des IgM.

Pour Raoul Poupon, les modifications biologiques peuvent être liées en partie au stade évolutif de la maladie ;

- l'élévation des gamma GT et des phosphatases alcalines reflètent la ductopénie ;
- l'élévation des transaminases, le degré de nécrose et d'inflammation périportale ;
- la thrombopénie est le témoin de l'hypertension portale ;

– les anomalies de la coagulation et l'hypoalbuminémie sont observées comme témoin de l'insuffisance hépatocellulaire terminale.

Cependant chez environ 10 % des patients, les anticorps anti mitochondrie de type M2 sont absents et l'on peut observer des anticorps anti noyau, anti GP210 et/ou anti SP100 (technique spécialisée).

## IMAGERIE

Elle n'est d'aucun secours dans cette pathologie. L'expérience de certains Centres de référence a bien montré qu'il n'y avait pas en bili-IRM d'anomalie évocatrice de CBP comme il n'y en a pas d'évidentes dans les scléroses hépatiques d'origine commune ou virale.

## ANATOMOPATHOLOGIE

Elle est donc fondamentale puisqu'elle va montrer des lésions affectant les canaux biliaires inter lobulaires et septaux. L'essentiel est une nécrose biliaire qui aboutit à la destruction des canaux biliaires et à leur paucité définie par un pourcentage supérieur à 50 % d'artère portale non accompagnée de canal inter lobulaire. Une paucité sévère est définie par plus de 70 % d'espace porte sans canaux. Les lésions histologiques sont traditionnellement divisées en quatre stades :

- stade I : inflammation portale prenant parfois un aspect de granulome épithélioïde associé à des lésions florides des canaux biliaires ; il n'y a pas à ce stade d'anomalie lobulaire ni périportale ;
- stade II : lésion périportale avec prolifération ductulaire, « piecemeal necrosis » et début de fibrose ;
- stade III : il existe de très nombreux septa fibreux voire des lésions de « bridging necrosis » ;
- stade IV : stade de cirrhose constituée, se définissant par l'existence de nodules de régénération.



Ce système de classification par stade ne fait pas l'unanimité car les lésions ne se développent pas de façon homogène dans la totalité de la glande hépatique, néanmoins, elle est reconnue sur le plan international.

## MALADIES ASSOCIÉES

La sclérodémie (sclérodactilie ou CREST syndrome), le syndrome de Sjögren, les thyroïdites auto-immunes, les atrophies villositaires par intolérance au gluten (1 à 3 % des cas), une lithiase biliaire, une fibrose pulmonaire sont décrites.

## FORMES COMPLIQUÉES

- Le prurit, qui est présent dans la moitié des cas, peut devenir extrêmement sévère ; il peut parfois obéir aux antagonistes opiacés, ce qui suggère la participation des endorphines.
- L'ostéopénie, du fait des déficits d'absorption de la vitamine D est présente dans près de 10 à 30 % des cas au moment du diagnostic. Le déficit en vitamine A doit être corrigé avec précaution puisqu'une surcharge peut entraîner une majoration de la fibrose hépatique.
- L'hypertension portale, très fréquente, se développe de façon conjointe avec la cirrhose histologique et se manifeste par ses classiques complications hémorragiques.
- Le carcinome hépatocellulaire vient compliquer la maladie comme dans toutes cirrhoses.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

### ▮ Les formes frontières

Certains patients ont des caractéristiques cliniques ou biologiques d'une CBP et ceux d'une hépatite auto-immune avec une élévation modérée des transaminases, un *piecemeal necrosis* plus sévère, une élévation anormale des immunoglobulines G, voire des anticorps anti actine ou antinucléaire homogène. Ces formes vont faire discuter l'association d'une corticothérapie ou d'autres immunosuppresseurs à l'acide ursodésoxycholique, traitement reconnu dans la CBP.

▮ **Certains médicaments** peuvent entraîner une ductopénie ; les plus fréquemment incriminés sont les phénotiazines, l'halopéridol, l'imipramine, l'amoxicilline et l'acide clavulinique. Les anti mitochondries sont absents, mais l'évolution cirrhogène à distance est toujours possible.

### ▮ La cholangite sclérosante primitive

▮ **La sarcoïdose** peut parfois poser un réel problème notamment au stade des granulomes d'autant que la sarcoïdose peut s'accompagner d'une cholestase et d'une hypertension portale.

▮ **La ductopénie idiopathique de l'adulte** décrite en 1988 par Ludwig est une cholestase chronique survenant à l'âge adulte et se traduisant par une disparition des canaux biliaires intra hépatiques. Là encore, les anticorps anti mitochondrie sont négatifs ; il n'y a pas de prise médicamenteuse connue et il n'y a pas d'aspect en bili-IRM évocateur d'une CSP.

► **Les localisations hépatiques du lymphome non hodgkien et des hémopathies malignes** peuvent aussi être à l'origine d'un syndrome de cholestase chronique.

## PRONOSTIC

Il faut en général 4 à 6 ans pour que la cirrhose histologique se constitue. La deuxième période dit préterminale va se manifester par les complications de cette cirrhose et va durer elle aussi 4 à 6 ans. C'est bien entendu avant cette phase terminale qu'il faut envisager si la transplantation hépatique est possible. Pour ce faire, un certain nombre de modèles mathématiques ou de scores ont été établis notamment à la Mayo Clinic. Il est peut-être plus simple de se rappeler que l'hyperbilirubinémie est un facteur pronostic évident ; pour Shapiro en 1979 le délai moyen de survie est de 4 ans chez les patients ayant une bilirubinémie  $> 34 \mu\text{mol/L}$ , de 2 ans pour une hyperbilirubinémie  $> 102 \mu\text{mol/L}$  et de 1,4 ans pour une bilirubinémie  $> 170 \mu\text{mol/L}$ . Ce prurit s'associe le plus souvent à un prurit sévère, une asthénie considérable, ce qui amène rapidement à la prise de décision.

## PATHOGÉNIE

De nombreuses anomalies immunitaires sont décrites au cours de la CBP. La présence d'anticorps anti-mitochondries, anti-nucléaires, l'augmentation des immunoglobulines M et la diminution de l'activité des lymphocytes T suppressive, de même qu'une diminution de la fonction macrophagique.

Les cibles de la réaction immune sont les cellules épithéliales biliaires. Il semble que les anticorps anti mitochondrie ne soient pas cytotoxiques. La destruction des canaux biliaires par nécrose ou apoptose est lié à l'activation des lymphocytes CD4 et à la cytotoxicité des CD8 voire secondaire à des cytokines produites par ces deux types de lymphocytes, mais en ce domaine, des résultats très contradictoires ont été publiés.

## TRAITEMENT

Le traitement de base est représenté par l'acide ursodésoxycholique (AUDC). Il entraîne une diminution des concentrations sanguines et hépatiques des acides biliaires toxiques et a un effet protecteur vis-à-vis des membranes cellulaires. Il a également un rôle immunomodulateur en diminuant l'expression des molécules HLA au niveau des hépatocytes et des cellules biliaires. Enfin, il a été montré récemment que l'AUDC prévenait la mort cellulaire par apoptose quelque soit son mécanisme. L'administration d'AUDC améliore les tests biochimiques dès les six premiers mois de traitement, de même que le prurit. Sur le plan histologique, les lésions inflammatoires biliaires semblent s'améliorer ; la fibrose ralentit, ce qui explique que l'AUDC peut reculer le stade des complications sévères. Il est habituellement prescrit à la dose de 10 à 15 mg/kg/j et poursuivi sans interruption.

Le prurit sera utilement traité par l'administration de rifampicine ou d'antagoniste opioïde. Les médicaments immunosuppresseurs ne sont utilisés que dans le cas d'étude contrôlée jusqu'à présent sans effet validé.

# L'hépatite granulomateuse

JEAN-CLAUDE PARIS

- CLINIQUE
- ANATOMOPATHOLOGIE
- SÉLECTION DE QUELQUES GRANULOMATOSES HÉPATIQUES
- RECOMMANDATIONS POUR L'ÉVALUATION PATHOLOGIQUE DES GH
- TRAITEMENT

L'hépatite granulomateuse ou maladie granulomateuse hépatique (GH) peut être affirmée quand on a éliminé toutes les autres causes de granulomes. Il est probable qu'il existe des formes aiguës ou chroniques de cette maladie se présentant par une fièvre, une symptomatologie respiratoire, une asthénie, un amaigrissement, des arthro-myalgies et le plus souvent une hépato-splénomégalie. Les observations sont très rares et obéiraient à une corticothérapie. Par contre la présence de granulome au niveau du foie est beaucoup plus fréquente et fait passer en revue un grand nombre d'affections infectieuses, immunitaires, enzymatiques, néoplasiques et autres.

En bref, le granulome est constitué d'une accumulation focale de macrophages qui subissent une transformation en réponse à des antigènes ingérés. On y ajoute les lésions à prédominance phagocytaire telles que les réactions aux corps étrangers et les granulomes aux huiles minérales. Le granulome classique est celui à cellules épithélioïdes, qui est une accumulation focale de macrophages modifiés habituellement entourés et infiltrés par des lymphocytes. Ces macrophages ont un cytoplasme peu coloré et ressemblent à des cellules épithéliales d'où le terme. Les granulomes peuvent également contenir des cellules géantes multi nucléées formées par la fusion des cellules épithélioïdes.

## ● CLINIQUE

La maladie granulomateuse du foie, a des circonstances de découverte extrêmement variables. Il peut s'agir d'une fièvre inexplicée, de signes systémiques, de la perception d'une hépatomégalie, de la découverte de signes d'hypertension portale ou plus simplement encore de la découverte systématique lors d'un bilan, d'anomalies biologiques hépatiques. Ces signes sont étiologiquement dépendant et c'est essentiellement la conjonction d'anomalies biologiques hépatiques associées à des modifications de la taille du foie qui aboutit à la ponction biopsie.

## ● ANATOMOPATHOLOGIE

De façon schématique, on peut suivre la classification histologique en quatre groupes :

– Les granulomes non caséiforme. Ils sont caractéristiques du granulome de la sarcoïdose et peuvent être aussi rencontrés dans les hépatites médicamenteuses, les vascularites, la cirrhose biliaire primitive et bien des maladies infectieuses.

dans les additifs de produits agro-alimentaires. Il ne semble pas qu'ils aient une signification clinique.

## ► **Les lymphomes**

Des granulomes épithélioïdes sont parfois observés chez les malades ayant une maladie de Hodgkin même sans localisation tumorale hépatique. Il est essentiel de ne pas les confondre avec une sarcoïdose ou d'autres types de maladies granulomateuses en raison des conséquences dramatiques d'une telle erreur.

## ► RECOMMANDATIONS POUR L'ÉVALUATION PATHOLOGIQUE DES GH

Une fois qu'un granulome a été identifié dans une biopsie de foie, les cliniciens et les anatomopathologistes doivent considérer un certain nombre de faits pour essayer de déterminer l'étiologie.

- **Distribution** des granulomes.
- **Type** de granulome avec présence ou non de nécrose, présence ou non de corps étrangers, éosinophiles, d'œufs.
- **Complication** du granulome : destruction des canaux biliaires, paucité des voies biliaires, atteinte de l'artère hépatique, nécrose, fibrose ou cirrhose. Coloration spécifique et PCR de la biopsie pour rechercher une mycobactérie.

## ► TRAITEMENT

Le traitement des patients avec une granulomatose hépatique est dépendant de l'étiologie. Les causes infectieuses requièrent des antibiotiques tandis que les corticoïdes amélioreront les sarcoïdoses, les vascularites granulomateuses. L'hépatite granulomateuse idiopathique décrite par Simon et Wall et 1973 répond elle aussi aux corticoïdes, voire au méthotrèxate.

# Cholangite Sclérosante Primitive

JEAN-CLAUDE PARIS

- ÉPIDÉMIOLOGIE
- SIGNES ÉVOCATEURS DE DIAGNOSTIC
- BIOLOGIE
- IMAGERIE
- ANATOMOPATHOLOGIE
- ASPECTS PARTICULIERS
- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL
- PRONOSTIC
- PATHOGÉNIE
- TRAITEMENT

La cholangite sclérosante primitive (CSP) se caractérise par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra- et/ou extrahépatiques, très fréquemment associée à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Cette affection, cholestatique chronique évolue vers la cirrhose avec toutes ses complications, y compris la dégénérescence maligne. La transplantation hépatique en a révolutionné le pronostic.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Cette affection touche essentiellement l'homme de la quarantaine, elle est associée très fréquemment, environ dans la moitié des cas, à une rectocolite hémorragique (RCH) voire à une maladie de Crohn (MC). La RCH s'associe à une CSP dans 2 à 7 % des cas, ce qui amène une prévalence aux États-Unis de 1 à 6 pour 100 000 habitants.

## SIGNES ÉVOCATEURS DE DIAGNOSTIC

Schématiquement, le diagnostic sera évoqué devant trois circonstances :

- la découverte d'anomalies biologiques évocatrices de cholestase chez un patient ayant par exemple une maladie inflammatoire du tube digestif ;
  - une symptomatologie biliaire franche à type d'angiocholite ou d'ictère ;
  - un tableau d'hépatopathie chronique non spécifique qui se complique d'hémorragie digestive due à l'hypertension portale, qui a deux composantes : l'une la fibrose portale accompagnant l'atteinte des canaux biliaires, l'autre la fibrose secondaire à l'angiocholite chronique (cirrhose biliaire secondaire) ;
- L'ascite, son éventuelle surinfection spontanée, l'encéphalopathie hépatique, sont beaucoup plus rares et ne devraient plus se voir si la maladie est prise en charge à temps.



On a l'habitude de dire que le diagnostic repose sur :

- des signes biologiques de cholestase ;
- des anomalies radiologiques des voies biliaires intra- et extrahépatiques ;
- un aspect anatomopathologique de cholangite scléreuse et oblitérante ;
- l'association fréquente à une MICI.

Certes les quatre signes ne sont pas toujours présents, mais leur association est très évocatrice.

## BIOLOGIE

La cholestase s'exprime par une élévation des phosphatases alcalines, des 5' nucléotidases, des acides biliaires totaux, auxquels s'associent très fréquemment les témoins d'une souffrance hépatocytaire (élévation des transaminases, baisse des facteur de coagulation et un syndrome inflammatoire : augmentation des gamma globulines).

Il n'y a pas, comme dans la cirrhose biliaire primitive, d'anticorps anti-tissu caractéristique et spécifique. Cependant les p-anca, les anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles de type périnucléaires sont positifs dans 20 à 80 % des cas, quand il s'agit d'une CSP associée à la RCH.

## IMAGERIE

Pendant très longtemps, le cathétérisme rétrograde des voies biliaires a été l'élément diagnostique de référence, mettant en évidence les multiples aspects de sténose et de dilatation des voies biliaires de tous calibres et parfois même des anomalies comparables au niveau de la voie biliaire principale. Cet examen n'était pas dénué de risques infectieux et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire l'a relégué au second plan.

En effet, la bili-IRM, examen non agressif, nous donne une cartographie biliaire d'une qualité quasi équivalente, sans danger ; en outre, elle peut être répétée dans le temps afin de suivre l'évolution.

Ces aspects sont si caractéristiques, avec des sténoses souvent longues, multiples, accompagnées de discrètes dilatations d'aspect en chapelet, d'irrégularité murale, que l'on pourrait se passer de l'étude anatomopathologique.

## ANATOMOPATHOLOGIE

Les lésions histologiques élémentaires sont au nombre de 4 :

- la fibrose péricanalaire avec cholangite et/ou atrophie des cellules biliaires ;
- la prolifération néo-ductulaire ;
- la diminution du nombre de canaux biliaires ;
- la nécrose hépatocytaire parcellaire en bordure de l'espace porte.

La lésion la plus évocatrice est la cholangite fibreuse et oblitérante avec aspect d'une sclérose concentrique. Cependant ces aspects ne sont pas régulièrement répartis dans le foie et une biopsie ne mettant pas en évidence de tels aspects, n'écarte pas le diagnostic s'il peut être prouvé par les méthodes d'imagerie.

En dehors de la colite inflammatoire qui est présente dans plus de la moitié des cas, que cette pathologie soit quiescente, latente ou cliniquement évidente, la

CSP s'associe à de très nombreuses autres maladies : fibrose, sclérose multifocale, pancréatite, diabète, diverses maladies dysimmunitaires etc.

## ASPECTS PARTICULIERS

Le premier correspond aux cholangites sclérosantes atteignant les petites voies biliaires : le tableau clinique et biologique, voire anatomopathologique, est presque comparable mais il n'y a pas d'anomalie franche des grosses voies biliaires ; par contre, l'association à une colite inflammatoire est pratiquement constante. Le diagnostic n'est donc pas aisé et il n'est pas impossible qu'il s'agisse d'une forme de tout début de la CSP.

Dans les formes frontières ou mixtes de CSP et d'hépatites auto-immunes, l'attention est attirée par des signes habituellement retrouvés dans les hépatites auto-immunes tels que :

- élévation des transaminases > 5 fois la normale ;
- élévation des IgG > 2 fois la normale ;
- présence d'anticorps anti-muscle lisse de spécificité anti actine ;
- lésions inflammatoires périportales et lobulaires plus marquées.

Ces formes, dont la fréquence n'est pas connue même si on leur applique le score des hépatites auto-immunes, auraient une évolution relativement favorable sous corticoïdes.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il faut d'abord éliminer un cholangiocarcinome, d'autant que la CSP peut évoluer vers cette pathologie. Le diagnostic est très difficile sauf s'il existe une masse tumorale identifiable en scanner ou en IRM. Le diagnostic repose sur des nuances de séméiologie radiologique.

Les autres diagnostics différentiels sont la pathologie ischémique des voies biliaires, notamment après chimiothérapie intra artérielle ou traitement par formol de certains kystes hydatiques, les cholangites ascendantes associées ou non à des antécédents de chirurgie biliaire, des infections à VIH et à CMV, des affections thrombosantes des artères telles que l'hémoglobininurie nocturne paroxystique pouvant thromboser l'artère hépatique, etc.

La CSP atteignant les petites voies biliaires fait discuter les autres cholestases chroniques telles que CBP, sarcoïdose ou hépatite cholestatique médicamenteuse.

## PRONOSTIC

L'évolution de la cholangite se fait vers l'aggravation en moyenne en 9 à 12 ans après l'affirmation du diagnostic. L'évolutivité de l'éventuelle maladie intestinale associée est extrêmement variable.

La grande complication est la survenue d'un cholangiocarcinome dont l'incidence est d'environ 1 à 1,2 % par an. Son diagnostic est très difficile et repose actuellement sur les modifications de la bili-IRM au fil des temps, l'apparition dans les dilatations d'images de nature tissulaire. Certains auteurs, devant de tels aspects, ont proposé des études endoscopiques avec brossage des voies biliaires intrahépatiques et des sténoses pour obtenir des arguments en faveur de la dégénérescence. Si celle-ci est prouvée, son évolution est très mauvaise

# Les neurocristopathies ou syndromes neurocutanées

LOUIS VALLÉE, JEAN-CHRISTOPHE CUVELLIER,  
CLAIRE DE SÈZE

- NEUROFIBROMATOSE 1
- SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE
- ANGIOMATOSE DE STURGE-WEBER

Les neurocristopathies regroupent l'ensemble des maladies et syndromes d'origine génétique, intéressant les dérivés de la crête neurale. L'expression cutanée de la maladie est souvent un des éléments symptomatiques de l'affection. Ces maladies sont regroupées sous le terme de *syndromes neurocutanés*. Les signes cutanés peuvent précéder les signes neurologiques. Les troubles du développement du système nerveux central varient d'un syndrome à l'autre, mais surviennent habituellement entre la 8<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaines de gestation, lors de la prolifération ou de la migration cellulaire. On peut observer des anomalies diffuses ou focales du cortex. Le déterminisme génétique de ces affections se fait classiquement sur le mode autosomique dominant, mais l'expressivité est très variable.

## ■ NEUROFIBROMATOSE 1

C'est la plus fréquente (85 %) des neurofibromatoses et une des maladies génétiques les plus fréquentes (1/3 500 naissances). Le diagnostic de neurofibromatose 1 (NF1) est clinique et aisé, l'examen cutané-oculaire suffisant dans la majorité des cas (symptômes cutanés et nodules iriens). Elle se transmet sur un mode autosomique dominant mais la moitié des cas est sporadique (mutation *de novo*). La pénétrance est proche de 100 %, l'expressivité très variable, même au sein d'une même famille. Ceci explique la très grande hétérogénéité des signes cliniques, qui vont de formes frustes, limitées à des taches café au lait et des nodules de Lisch, à des formes sévères, et l'imprévisibilité totale de l'évolution. Cette hétérogénéité se manifeste aussi bien à l'intérieur d'une même famille qu'entre familles différentes. Néanmoins, la morbidité peut être atténuée par un suivi précoce et méthodique.

### ■ Critères diagnostiques

En l'absence de test diagnostique spécifique, le diagnostic repose sur des données descriptives. La variabilité de la symptomatologie a conduit à la conférence de consensus du *National Institute of Health* en 1987. Au moins deux critères diagnostiques parmi les 7 du tableau II.15.1 sont nécessaires pour retenir le diagnostic de NF1.

## ***Les gliomes des voies optiques (GVO)***

C'est la tumeur intracérébrale la plus fréquemment rencontrée dans la NF1 (15 % des cas). À l'inverse, 70 % des gliomes optiques surviennent chez des sujets atteints de NF1. Le GVO connaît un pic de fréquence vers l'âge de 5 ans, est rare après 6 ans. La question n'est pas tranchée de savoir s'il s'agit d'une dysembryoplasie ou d'une tumeur de bas grade. Il s'agit parfois d'authentiques astrocytomes pilocytiques qui peuvent croître et entraîner d'importants troubles visuels. Il concerne les nerfs optiques et/ou le chiasma. Il peut rester asymptomatique ou provoquer, dans 1/3 des cas, un retentissement visuel (baisse de l'acuité visuelle, amputation du champ visuel, atrophie optique, exophtalmie), une hydrocéphalie ou une atteinte hypothalamo-hypophysaire. Le devenir spontané reste mal connu, l'évolution étant souvent minime ou nulle.

Il est indispensable de le rechercher systématiquement s'il existe des signes neurologiques ou ophtalmologiques d'appel (IRM cérébrale) ; cette recherche, en l'absence de symptomatologie neurologique et/ou ophtalmologique, n'est pas recommandée par la conférence de consensus, sauf dans la petite enfance. Dans cette période d'âge, la plupart des auteurs recommandent une IRM cérébrale avant 5 ans, quand l'examen ophtalmologique complet (fond d'œil, acuité visuelle, champ visuel) ne peut être réalisé, en cas de troubles du comportement ou de retard mental. Si elle est normale, la surveillance, clinique et ophtalmologique, est annuelle. En cas de troubles visuels, la plupart des auteurs conseillent un examen ophtalmologique de contrôle trimestriel pendant 1 an, puis semestriel, puis annuel, et une IRM à 3, 9 et 18 mois. Le traitement est également mal codifié en partie en raison de la possibilité d'une régression spontanée dans certains cas ; il est indiqué s'il existe un retentissement visuel se majorant au cours du temps (chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie).

## **► Problèmes associés**

### **► Atteintes vasculaires**

Les dysplasies artérielles font partie des lésions histologiques de la NF1. Le plus souvent asymptomatiques, elles concernent principalement l'aorte, les artères mésentériques, pulmonaires, cérébrales et rénales (HTA). Une atteinte plurifocale est fréquente.

### **► Atteintes endocriniennes**

Le classique phéochromocytome est exceptionnel pendant l'enfance mais concerne 1 à 2 % des adultes. Il est surrénalien le plus souvent. Sa recherche est systématique (méтанéphrines urinaires). Une puberté précoce ou retardée est rare et est surtout une complication d'un GVO.

### **► Dégénérescences malignes**

Elles sont probablement surestimées dans la majorité des études en raison d'un biais de recrutement. Malgré un risque accru, elles ne se voient probablement que dans 2 à 5 % des cas. À côté des GVO et des tumeurs du SNC, du phéochromocytome, déjà évoqués, la plus grave est la dégénérescence sarcomateuse d'un nf plexiforme (neurofibrosarcome). Il survient dans 5 à 6 % des cas, de novo ou à partir d'un nf profond, surtout plexiforme, après l'âge de 10 ans. La modification de consistance, le caractère douloureux, l'apparition d'un déficit neurologique, une croissance rapide sont autant de signes évocateurs. Un dia-

gnostic et un traitement précoces sont indispensables étant donné la résistance habituelle aux différentes thérapeutiques (radiothérapie ou chimiothérapie). D'autres tumeurs solides sont possibles (neuroblastomes, rhabdomyosarcomes, néphroblastomes) ainsi que des leucémies, surtout lymphocytaires, et des xanthogranulomes.

### ► Tumeurs cérébrales ou médullaires

Il s'agit d'astrocytomes de faible grade, peu évolutifs, ou malins, des hémisphères cérébraux ou de la fosse postérieure, d'épendymomes, de médulloblastomes. Des lésions cérébrales dysplasiques variées ont été décrites : hétérotopies, dysplasies focales, pachygyrie, polymicrogyrie, hémimégalencéphalie. Très particuliers par leur fréquence, leur localisation et leur nature inconnue, sont les foyers d'hypersignal en T2 en IRM, appelés objets brillants non identifiés (OBNI). Leur fréquence varie avec l'âge (90 % des enfants, 10 % des adultes). Ils n'exercent pas d'effet de masse et ne prennent pas le Gadolinium. Ils sont localisés principalement dans les noyaux gris centraux, le cervelet et le tronc cérébral. Leur nature histologique est discutée.

### ► Troubles d'apprentissage

La fréquence du retard mental est variablement estimée (de 2 à 8 %). Les difficultés d'apprentissage concernent 30 à 50 % des enfants atteints de NF1. Elles sont dues à des troubles visuo-perceptifs, du langage, de la mémoire verbale, de la concentration ou à une hyperactivité. Des troubles de la phonation (hypernasalité, enrouement) et des perturbations neuro-auditives (en l'absence de neurinome de l'acoustique) sont possibles. Leur cause est discutée : les difficultés d'apprentissage ne semblent pas dues aux OBNI (*cf. infra*) ni avoir un substratum anatomique identifié. Un suivi du développement psychomoteur et des résultats scolaires, systématique et précoce, s'impose, pour décider en temps utile de rééducations spécialisées (orthophonie, psychomotricité).

Parmi les diverses manifestations neurologiques de la NF1, des céphalées, de mécanisme imprécis, ne sont pas rares. Une épilepsie survient dans 6 % des cas mais est rarement sévère. Enfin, nous mentionnerons les séquelles neurologiques des tumeurs cérébrales.

### ► Syndromes apparentés à la NF1

Il est difficile d'affirmer s'il s'agit de phénotypes atypiques de NF1 ou de maladies différentes.

Le syndrome de Noonan-Watson est l'association de TCL à un syndrome de Noonan (retard mental, petite taille, dysmorphie, sténose pulmonaire).

La NF segmentaire se caractérise par des TCL, des NF localisés à une partie du corps ou à un segment de membre, associés parfois à des nodules de Lisch.

### ► Autres atteintes

Pour mémoire nous citerons la possibilité d'un prurit, d'un glaucome congénital, d'atteinte digestive par nf intestinal...

### ► Génétique

Le gène de la NF1 a été identifié en 17q11.2. Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur. Différentes isoformes sont produites par épissage alternatif. Il code pour une protéine de 2818 AA, la neurofibromine. Partiellement homologue à la protéine GAP, elle contrôle le gène RAS, en stimulant la conversion de la



forme active de p21ras liée au GTP en une forme inactive liée au GDP, et interviendrait de ce fait dans la différenciation et la prolifération cellulaires. La grande taille du gène (350kb, 57 exons constitutifs et 3 exons alternatifs) explique en partie la variété des mutations (200 mutations connues) ce qui rend leur recherche longue et difficile. Il s'agit variablement de délétions, translocations, et mutations ponctuelles. Il n'existe aucune corrélation entre la nature de la mutation et la symptomatologie associée ; la même mutation peut entraîner, au sein d'une famille, des formes graves et des formes minimales.

Dans les cas familiaux, la stratégie de diagnostic indirect repose sur l'analyse de ségrégation de polymorphismes de l'ADN de type STR (*simple-sequence tandem repeat*) localisés sur les introns 26, 27 et 38. Dans les cas sporadiques, qui représentent environ la moitié des cas de NF1, cette stratégie est inopérante. Le diagnostic direct est fondé sur la mise en évidence de la mutation ; la meilleure technique est le test du peptide tronqué qui permet une couverture théorique de 80 % des mutations ponctuelles.

L'examen complet des parents avec recherche de nodules de Lisch est un préalable indispensable à leur information. Ils sont a priori indemnes s'ils n'ont ni TCL, ni nf, ni nodule de Lisch. Le cas index correspond à une mutation *de novo* et le risque d'avoir un autre enfant atteint n'est pas supérieur à celui de la population générale. En revanche, le cas index aura 1 chance sur 2 d'avoir un enfant atteint, quel que soit son sexe. En cas de transmission dominante, le risque d'être atteint pour la fratrie du cas index est voisin de zéro et le risque pour leur descendance n'est pas supérieur à celui de la population générale.

En cas de récurrence s'appliquent les conclusions de Riccardi, fonctions des stades de gravité qu'il a établis : le risque d'avoir une forme minimale ou moyenne (grades I et II) est de 70 % et celui d'avoir une forme modérément sévère ou sévère (grades III et IV) de 30 %.

L'absence de corrélation génotype/phénotype rend discutable le diagnostic anténatal.

## ► **Prise en charge et traitement**

Aucun traitement spécifique n'est disponible actuellement. La NF1 est une affection progressive, au pronostic imprévisible, qui ne peut être déduit ni d'une première complication, ni de la gravité des éventuels cas de NF1 dans la famille, ni de la mutation du gène. Dans la majorité des cas, la gravité est limitée (signes cutanés), mais des complications restent possibles à tout âge. Ceci justifie une prise en charge précoce, régulière, méthodique, basée sur une stratégie de « paix armée », régie par la connaissance de la fréquence et de la chronologie des différentes localisations. Elle passe par une surveillance avant tout clinique, avec un recours modéré aux examens paracliniques, notamment radiologiques, en raison de la sensibilité accrue aux radiations ionisantes. La détection d'un gliome optique et des difficultés scolaires a été envisagée aux chapitres correspondants. La détection des nf profonds fera appel selon les cas à la radiographie de thorax, l'échographie abdominale, la tomomodensitométrie, l'IRM...

Le suivi est au mieux multidisciplinaire, mais à condition de trouver le juste milieu au sein de la collaboration entre généticiens et cliniciens. Il est axé sur l'information sur la maladie, le dépistage précoce des complications et une prise en charge globale. Le tableau II.15.II fournit une proposition de suivi type à adapter selon l'apparition de signes fonctionnels. Certains auteurs proposent une consultation multidisciplinaire tous les 3 ans. On informera la famille de l'existence d'associations de parents concernés par la maladie (association NF-R) qui peuvent fournir des brochures d'informations ou aider les familles dans les différentes démarches médicales et administratives.

Tableau II.15.f)

|                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Examen clinique annuel complet (neurologique, orthopédique, dermatologique, endocrinien, cardio-vasculaire avec prise de TA, abdominal...),                                                                   |
| Examen ophtalmologique annuel complet jusqu'à 11 ans,                                                                                                                                                         |
| IRM cérébrale lorsque l'examen ophtalmologique ne peut être complet en raison de l'âge et/ou de troubles du comportement,                                                                                     |
| Examen neuropsychologique et audiogramme vers 6 ans,                                                                                                                                                          |
| Radiographie de rachis face et profil.                                                                                                                                                                        |
| Le traitement fera volontiers appel aux spécialistes concernés (dermatologue, cardiologue, endocrinologue neurochirurgien, orthopédiste...) en tenant compte du préjudice esthétique et fonctionnel possible. |

## SCLÉROSE TUBÉREUSE DE BOURNEVILLE

Affection rare, qui a une incidence de 1/6 000, dont les manifestations sont protéiformes dues à une hamartomastose systémique, pouvant être responsable au cours de l'évolution d'un handicap neurologique chez l'enfant et chez l'adulte, associant à des degrés divers principalement une déficience intellectuelle et une épilepsie. Cette affection a été décrite par Bourneville en 1880, chez une petite fille de 3 ans, qui présentait une épilepsie, un retard et une hémiplégie. Cette entité avait été décrite pour la première fois en fait par Von Recklinghausen en 1862, mais le nom de sclérose tubéreuse revient à Bourneville. La sclérose tubéreuse de Bourneville associe par ailleurs des anomalies cutanées, oculaires, cardiaques et rénales. Il s'agit d'une affection héréditaire, autosomique dominante, avec un degré d'expression variable phénotypique dans une même famille.

### Signes neurologiques

Chez l'enfant, on observe classiquement un retard des acquisitions, puis secondairement, l'apparition d'une épilepsie. La survenue de spasmes infantiles entre 4 et 7 mois peut être un des modes de révélation, alors qu'antérieurement, l'enfant semblait normal ou avec un léger retard. L'électro-encéphalogramme montre un tracé hypsarythmique, c'est-à-dire anarchique et totalement désorganisé. Cette épilepsie est très sensible au Vigabatrin. L'épilepsie peut débuter plus tardivement dans la deuxième enfance ou adolescence, chez un enfant qui était antérieurement normal. C'est l'existence de signes cutanés qui permettra d'évoquer le diagnostic.

### Signes cutanés

– Taches achromiques : visibles en lumière photonique mais plus faciles à mettre en évidence en lumière ultraviolette. Il s'agit de taches de forme lancéolée, dites classiquement en feuilles de sorbier, qui rougissent au frottement. Elles peuvent exister dès la naissance ou apparaître secondairement, durant les 6 premiers mois. Leur siège se situe principalement sur le tronc et les membres. Leur nombre est variable, mais rarement plus de 10.

– Adénomes sébacés de Pringle ou angiofibromes : Ils sont présents dans 70 % des cas et apparaissent classiquement dans la deuxième enfance, sous forme de papules acnéiformes en ailes de papillon au niveau de la face, rarement

présents avant deux ans, ils existent dans 53 % des cas à l'âge de 5 ans. Leur intensité augmente avec la puberté.

– Tumeurs de Koënen : elles sont plus rares (1 cas sur 5). Elles sont présentes chez l'adolescent et chez l'adulte. Il s'agit de fibromes unguéaux siégeant à la racine de l'ongle.

– « Peau de chagrin » : C'est une manifestation plus rare, siégeant principalement dans la région lombaire, sous forme de zone d'épaississement de la peau irrégulière, parfois brunâtre.

## ► **Manifestations neurologiques**

Il s'agit des complications les plus graves de la sclérose tubéreuse de Bourneville.

– Épilepsie : spasmes infantiles : 10 % des cas. L'épilepsie partielle, sous forme de crises partielles motrices ou crises, partielles complexes, peut survenir dès la première année de vie.

– La déficience intellectuelle : elle est présente uniquement chez les sujets épileptiques. À contrario, l'existence d'une épilepsie ne s'associe pas toujours à une déficience intellectuelle. L'élément déterminant du pronostic intellectuel est l'âge de début de l'épilepsie. Si elle survient avant deux ans, il y a 90 % de risque que l'enfant présente une déficience intellectuelle ultérieurement.

## ► **Troubles du développement psycho-affectif**

Le risque de psychose ou d'autisme est de fréquence variable mais plus fréquent lorsqu'un syndrome de West est apparu. Une instabilité psychomotrice, une hyperkinésie est plus fréquente chez les enfants présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville. La gravité de la symptomatologie est en partie liée au nombre de tubers. Les garçons semblent plus gravement atteints que les filles. L'existence de tubers prédominant dans les régions du cortex antérieur et postérieur semble avoir un rôle déterminant dans la survenue d'un syndrome autistique.

## ► **Tumeurs sous-épendymaires**

La survenue d'astrocytomes à cellules géantes se voit surtout dans l'enfance et l'adolescence. Ces tumeurs siègent près du trou de Monro. Elles peuvent être responsables, du fait de leur croissance, d'une hydrocéphalie par blocage à ce niveau avec hypertension intracrânienne qui peut évoluer de façon insidieuse ou très brutalement.

## ► **Signes neuroradiologiques**

La présence de calcifications intracérébrales siégeant préférentiellement dans les régions sous-épendymaires constitue un des éléments du diagnostic positifs. Ces calcifications sont rarement visibles sur une radiographie de crâne standard. Elles sont classiquement mises en évidence par une étude en scanographie cérébrale. Cet examen objective des nodules épendymaires calcifiés, retrouvés dans 80 % des cas. Classiquement, ces nodules font saillies dans le ventricule, et principalement dans les ventricules latéraux dans leur partie antérieure. Les tubers sont le deuxième type des lésions mises en évidence à l'imagerie, tant au niveau cortical que cérébelleux.

L'imagerie par résonance magnétique permet de bien visualiser ces tubers, sous forme d'images hyposignales en T1 et hypersignales en T2. Leur aspect varie avec l'âge. Il peut s'y associer des hétérotopies.

## ► Signes ophtalmologiques

Le fond d'œil met en évidence des hamartomes réiniens ou phacomes, dans 50 % des cas. Il s'agit de lésions nodulaires blanchâtres et non évolutives, qui parfois s'associent à des zones de dépigmentation rétinienne. À l'étude en lampe en fente, on peut visualiser des taches hypopigmentées de l'iris.

## ► Signes cardiaques

Les rhabdomyomes cardiaques peuvent être détectés dès la période anténatale. Ils sont classiquement diagnostiqués avant l'âge d'un an. La découverte de rhabdomyomes cardiaques chez un enfant est associée dans 80 % des cas à une sclérose tubéreuse de Bourneville. La survenue de troubles du rythme est un des modes de révélation, sous forme d'un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Ces tumeurs involuent après la période néonatale et sont asymptomatiques chez l'enfant et chez l'adulte.

## ► Signes rénaux

La survenue d'hamartomes rénaux sont fréquents (80 %).

## ► Autres manifestations

L'atteinte pulmonaire est possible, sous forme de kystes pouvant être responsables de pneumothorax. Les hamartomes hépatiques, spléniques, de la thyroïde ou des glandes surrénales sont rares. Les lésions osseuses, sous forme de lésions kystiques, si elles existent, atteignent préférentiellement les extrémités. L'association américaine de la sclérose tubéreuse de Bourneville a proposé des critères diagnostiques en 3 classes, regroupés sur le tableau II.15.III.

Critères diagnostiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville d'après le Comité des critères diagnostiques de l'Association américaine de sclérose tubéreuse de Bourneville

Tableau II.15.III

| Critères primaires :<br>un seul est obligatoire                                                                                                                                                                           | Critères secondaires : deux sont<br>nécessaires                                                                                                                                                                                                     | Critères tertiaires :<br>2 critères tertiaires + 1 critère<br>secondaire nécessaires                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Angiofibromes faciaux<br>Adénomes sébacés<br>Fibromes de koënen<br>Phacomes réiniens<br>Nodules sous-épendymaires<br>et calcifiés au scanner<br>Tubers corticaux (irm)<br>Astrocytomes à cellules géantes<br>(histologie) | Parents au premier degré atteints<br>Lésions « peau de chagrin »<br>Hamartomes ou taches achromiques<br>réiniennes<br>Rhabdomyomes cardiaques<br>Angiomes rénaux<br>Tubers cérébraux<br>Nodules sous-épendymaires<br>non calcifiés<br>Kystes rénaux | Défaut d'émail dentaire<br>Hamartomes d'autres organes<br>Kystes rénaux<br>Kystes osseux<br>Lésions cutanées<br>Spasmes infantiles<br>Taches achromiques<br>Troubles de la migration<br>neuronal : hétérotopies |

## ► Aspects génétiques

La sclérose tubéreuse de Bourneville est classiquement transmise sur un mode autosomique dominant, mais de nombreux cas correspondent à des néomutations. Pour le conseil génétique, l'examen clinique soigneux des deux parents, notamment du revêtement cutané, est indispensable. Les parents doivent bénéficier aussi d'un bilan ophtalmologique (fond d'œil, lampe à fente),

et d'un scanner cérébral à la recherche de calcifications isolées, marqueurs de l'affection.

Les études de liaison ont mis en évidence une première localisation d'un locus en 9q34 (TSC1) en 1987. En 1992, une étude européenne a permis de localiser un deuxième locus en 16p13.3 (TSC2). La localisation sur le chromosome 9 rend compte environ de 50 % des atteintes familiales. Il n'y a pas d'argument actuellement pour évoquer l'existence d'un 3<sup>e</sup> locus. Le gène TSC1 code pour une protéine dénommée hamartin et le gène TSC2 pour la tubérine. Le gène TSC1 aurait une fonction de suppression de tumeur. La répartition aléatoire des hamartomes pourrait résulter d'une inactivation en deux temps d'un gène suppresseur de tumeur.

Bien que les gènes soient identifiés, le travail de recherche de mutation se heurte à de nombreux problèmes techniques liés à la taille des deux gènes et au fait qu'il n'existe pas de site privilégié de mutation. De ce fait, les mutations responsables de la maladie dans de nombreuses familles ne peuvent être identifiées aisément. Le diagnostic en routine ne peut être envisageable à l'heure actuelle. Ce diagnostic pourrait être proposé aux familles au sein desquelles aurait été identifiée une mutation responsable de l'affection.

## ■ ANGIOMATOSE DE STURGE-WEBER

L'angiomatose de Sturge-Weber est un syndrome neurocutané rare, touchant les deux sexes, survenant par ordre de fréquence après la Neurofibromatose de type I, la Sclérose Tubéreuse de Bourneville et l'Hypomélanose de Ito. Son incidence serait de 1 pour 10 000 naissances vivantes.

Ce syndrome a été décrit pour la première fois par W.A. Sturge en 1879, chez un patient porteur d'un angiome facio-tronculaire, d'un glaucome et souffrant de convulsions. Ensuite, Weber a rapporté en 1922 l'existence de calcifications cérébrales chez un patient ayant la même symptomatologie.

Actuellement le syndrome de Sturge-Weber est défini par l'association :

- d'un angiome plan facial couleur lie de vin, situé dans le territoire de la première branche du nerf trijumeau (V-1) (qui peut être toutefois absent),
- d'un angiome leptoméningé ipsilatéral ou controlatéral,
- d'un angiome choroïdien ipsilatéral inconstant.

### ■ *Aspects neuropathologiques*

#### ■ Pathogénie

La coexistence des atteintes cutanée faciale, méningée et oculaire s'explique par l'origine embryologique commune à ces trois tissus : le mésoectoderme mésencéphalique issu de la crête neurale. Une mutation somatique sur un pré-curseur de ce mésoectoderme serait à l'origine de la malformation artérioveineuse dans ces territoires.

#### ■ Angiome leptoméningé

L'angiome leptoméningé prédomine dans les régions postérieures (occipitales et pariéto-occipitales). Il concerne le plus souvent un seul hémisphère (ipsilatéral à l'angiome facial) ; il peut parfois toucher les deux hémisphères même en cas d'angiome facial unilatéral.



## ► Modifications vasculaires

La malformation artério-veineuse est responsable d'un obstacle au retour veineux, ce qui provoque des modifications locales et à moyen terme une ischémie chronique du cortex situé en regard de l'angiome ainsi qu'un hypométabolisme dans l'hémisphère affecté. On observe alors l'apparition progressive d'une atrophie du cortex sous-jacent à l'angiome. Cette ischémie serait ensuite aggravée par les crises d'épilepsie responsables d'une augmentation des besoins métaboliques.

Des calcifications sont très souvent retrouvées dans le cortex atrophié sous-jacent à l'angiome. Le mécanisme de ce dépôt calcaïque est incertain : il pourrait être lié à l'augmentation de la perméabilité capillaire ou à la stase sanguine dans les vaisseaux sous-jacents à l'angiome.

## ► Manifestations cliniques

### ► Angiome facial plan

Il est présent dès la naissance et persiste à l'âge adulte. Il s'agit d'une lésion plane, couleur lie de vin, pâle en période néonatale puis qui fonce pour prendre une teinte violette chez l'adulte. Il est le plus souvent unilatéral, situé dans le territoire de la première branche du nerf trijumeau (qui comprend l'angle interne de la paupière supérieure). Il peut être bilatéral, s'étendre au front, à la joue, au thorax ou aux membres avec un préjudice esthétique lourd. Une atteinte des muqueuses conjonctivale, buccale, naso-pharyngée est également possible.

Cet angiome est présent dans 90 % des cas de syndrome de Sturge-Weber. En revanche, seulement 30 à 50 % des angiomes plans dans ce territoire sont associés à un angiome pial.

### ► Angiome choroïdien et glaucome

L'angiome choroïdien est inconstant : il est observé dans 25 à 45 % des cas, semble maximal quand l'angiome facial est localisé sur les deux aires V-1 et V-2. Il peut être responsable d'une buphtalmie et d'un glaucome. Ce dernier survient essentiellement entre 0 et 11 mois, puis avec un pic entre 5 et 9 ans puis après 20 ans.

## ► Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques font toute la gravité de la maladie. Elles sont le plus souvent absentes à la naissance et pendant les premières semaines de vie, ce qui rend le diagnostic souvent difficile pendant la période néonatale. En effet, les signes neurologiques apparaissent dans les premières années de vie et sont parfois les signes révélateurs de la maladie.

## ► Aspects évolutifs : complications neurologiques

### ► Épilepsie

Il s'agit de la manifestation neurologique la plus fréquente. Elle est précoce et sévère une fois déclarée. Elle est observée dans 80 à 90 % des cas dans la littérature.

- rupture d'une artère splénique, hépatique, rénale ou digestive à l'origine d'un syndrome douloureux abdominal aigu,
- rupture d'artère sous-clavière avec risque d'hémothorax,
- rupture d'artère iliaque ou des artères des membres,
- hémorragie digestive,
- hémorragie cérébrale par rupture d'anévrisme.

L'ensemble du réseau artériel est souvent fin et fragile, parsemé d'anévrismes, plus rarement de sténoses.

L'artériographie est dangereuse ; du fait de la fragilité vasculaire, il y a un risque de rupture de l'artère ponctionnée ou de l'aorte lors de la montée de sonde. La chirurgie est difficile ce d'autant qu'existe aussi un trouble de l'adhérence plaquettaire.

## ► Classification

Une nouvelle classification des syndromes d'Ehlers-Danlos a été proposée en 1998 :

| Dénomination              | Expression clinique                                                                                                                                                                                                                    | Transmission génétique |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Type classique            | Forme grave (type I)<br>Forme intermédiaire (type II) : hyperextension cutanée, cicatrice atrophique, hyperlaxité articulaire, pseudo-tumeurs moluscoïdes, hernie, prolapsus, subluxation à répétition                                 | Autosomale dominante   |
| Hypermobilité articulaire | Hypermobilité articulaire (type III)<br>Hyperlaxité cutanée, aspect velouté de la peau, douleurs musculo-squelettiques                                                                                                                 | Autosomale dominante   |
| Type vasculaire           | Atteinte artérielle avec ecchymose (type IV) : peau fine et translucide, rupture artérielle, rupture intestinale, rupture utérine, ecchymose, facies caractéristique avec peau fine, lèvres minces, oreilles sans lobe, joues creusées | Autosomale dominante   |
| Type cyphoscoliotique     | Forme oculaire et scoliotique (type VI) : hyperlaxité articulaire, hypotonie musculaire, scoliose progressive, fragilité de la sclère et risque de rupture du globe oculaire, microcornée, ostéopénie                                  | Autosomale récessive   |
| Type arthrochalis         | Arthrochalis multiple congénitale (type VIIA, VIIb) : hyperlaxité articulaire généralisée, sulcation récidivante, luxation de hanche, hyperextension cutanée                                                                           | Autosomale dominante   |
| Type dermatopraxis        | Dermatopraxis humaine (type VIIC) : fragilité cutanée, plissement cutané, ecchymoses, hernie ombilicale ou unguinale                                                                                                                   | Autosomale récessive   |
| Autres formes             | Formes liées à l'X (type V)                                                                                                                                                                                                            | Liée à l'X             |
|                           | Périodontis (type VIII)                                                                                                                                                                                                                | Autosomale dominante   |
|                           | Formes déficitaires en fibronectine (type X)                                                                                                                                                                                           |                        |
|                           | Syndrome familiale d'hypermotilité (type XI)<br>Type progéroïde                                                                                                                                                                        |                        |
|                           | Formes non spécifiques                                                                                                                                                                                                                 | —                      |

## ► PSEUDO-XANTHOME ÉLASTIQUE

Il s'agit d'une affection héréditaire rare du tissu conjonctif (1 cas pour 100 000 individus). Cette maladie qui touche autant l'homme que la femme a une expression vasculaire dans sa forme autosomale dominante.

Le diagnostic en est facile si les signes spécifiques sont recherchés de manière attentive :

- les signes cutanés à type de pseudo-xanthomes élastiques sont constitués de papules jaune-chaouis dans les régions surtout axillaires (figure II.16.2, cahier couleur), au pli du coude, dans le cou à la lisière du cuir chevelu, voire dans les plis inguinaux. La peau axillaire est souvent flasque, fripée et hyperextensible ;
- les signes oculaires sont dominés par les stries angioïdes observées au fond d'œil. Il y a un risque de déchirure de la macula à la faveur d'un traumatisme ou d'un accouchement. Des hémorragies rétinienues peuvent survenir provoquant une baisse d'acuité visuelle. L'angiofluorographie peut aider à la recherche de ces signes spécifiques.

L'atteinte artérielle peut être inaugurale, touchant avec prédilection les artères de moyen et petit calibres :

- l'atteinte des artères des membres inférieurs est observée plus d'une fois sur deux. Elle peut être latente ou se révéler par une claudication intermittente. À l'écho-Doppler, on observe une diminution étagée du calibre des artères, parfois des sténoses plus ou moins serrées ou des thromboses. Ces aspects peuvent simuler une atteinte athéromateuse. La lenteur de constitution des lésions et le développement d'une bonne circulation collatérale expliquent sans doute le caractère plutôt bénin de cette artériopathie. Les calcifications vasculaires sont fréquentes et inhabituelles chez un sujet jeune ;
- l'atteinte des artères coronaires constitue la deuxième localisation par fréquence. L'installation progressive d'une bonne circulation collatérale efficace explique que l'infarctus du myocarde soit rare ;
- les artères des membres supérieurs sont plus rarement touchées. Ici, comme aux membres inférieurs, les calcifications vasculaires doivent attirer l'attention, surtout chez le sujet jeune ;
- d'autres artères peuvent être atteintes de manière plus rare : artères cérébrales (sténose avec calcification de la carotide interne ou du siphon carotidien), artères viscérales, digestives avec un risque d'hémorragies digestives. On a décrit rarement des ectasies de l'aorte thoracique.

Le traitement consiste en la suppression des facteurs de risque vasculaire, l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires voire de vasoactifs et doit comporter un conseil génétique. La fragilité des parois artérielles doit rendre prudent les gestes de revascularisation.

#### *Pseudo-xanthome élastique*

Papules jaune chamois dans la région axillaire, plis du coude et cou  
 Peau flasque, fripée et hyperextensible  
 Atteinte oculaire avec stries angioïdes  
 Calcification artérielle des membres

## SYNDROME DE MARFAN

Ce syndrome, encore appelé arachnodactylie ou dolichosténomélie, est caractérisé par des malformations squelettiques, oculaires et une atteinte du tissu élastique touchant surtout l'aorte. La transmission se fait selon un mode autosomique dominant avec gène à pénétrance variable.

La fréquence des formes complètes et incomplètes est de l'ordre de 1/5 000. La matrice extracellulaire est constituée principalement de collagène et de fibres élastiques. L'arrangement des fibres élastiques est maintenu par un réseau

# Maladie de Rendu-Osler

# 17

MAGALI SÉGARD, FRÉDÉRIC PIETTE

- DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE
- GÉNÉTIQUE
- QUAND FAUT-IL ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC ?
- COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ?
- COMMENT FAIRE LE PRONOSTIC ? QUELS SONT LES FACTEURS DE SÉVÉRITÉ ?
- COMMENT CONTRÔLER L'ÉVOLUTION, MENER LA SURVEILLANCE ET LE TRAITEMENT ?

Reconnue en 1896 par H. Rendu comme une entité spécifique distincte de l'hémophilie, authentifiée quelques années plus tard par W. Osler puis F. Weber, l'association épistaxis-télangiectasies dans un contexte familial caractérise la maladie de Rendu-Osler-Weber. Encore dénommée « télangiectasies hémorragiques héréditaires », l'affection est d'expression clinique très variable avec possibilité de complications parfois trompeuses quand elles sont révélatrices. Cette angiomatose de transmission autosomique dominante connaît actuellement un regain d'intérêt en raison des progrès de la génétique moléculaire. Ceux-ci ont permis de démontrer que l'affection est génétiquement hétérogène.

## ■ DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie de Rendu-Osler est une angiomatose complexe héréditaire, de caractère évolutif, associant à des degrés divers :

- des télangiectasies cutanées,
- des télangiectasies muqueuses sources de saignements répétés,
- des malformations vasculaires viscérales.

Touchant principalement les sujets blancs, sa prévalence longtemps estimée entre 1 et 2/100 000 habitants est en fait nettement plus élevée. En France, l'enquête menée par H. Plauchu, à partir de la découverte d'un foyer de la maladie dans la région jurassienne, a permis d'établir que la prévalence minimale pour l'ensemble du territoire est de 1 malade/10 000 habitants.

## ■ GÉNÉTIQUE

Le mode de transmission est autosomique dominant avec une pénétrance de 97 %. Les techniques de génétique moléculaire ont permis d'identifier deux gènes mutés définissant ainsi deux types génétiques de la maladie. Plus récemment un troisième type a été individualisé.

► Le TGFβ (*Transforming Growth Factor Beta*) est un polypeptide de 25kD, sécrété par de nombreuses cellules. Il est également stocké dans les granules alpha des plaquettes et libéré lors de l'agrégation plaquettaire. Il induit l'angiogenèse et maintient l'intégrité de la paroi vasculaire. Il agit par l'intermédiaire de trois récepteurs de membrane, TGFβ R I, II et III, présents sur les cellules endothéliales.

- dans le type I, le gène est situé sur le chromosome 9q33 et code pour une protéine membranaire de la cellule endothéliale, l'endogline, analogue du récepteur I du TGFβ,
- dans le type II, le gène (ALK 1) se situe sur le chromosome 12q13 et code pour une kinase liée au récepteur activine analogue du récepteur III du TGFβ,
- dans le type III, il n'existe pas de mutation de ces gènes.

Le TGFβ étant un facteur déterminant du maintien de l'intégrité de la paroi vasculaire ; on conçoit que toute anomalie moléculaire de ses récepteurs puisse être responsable de dysplasie vasculaire.

Il semblerait y avoir des différences d'expression clinique selon les types génétiques. En effet le type I semble prédisposer à une prévalence importante de fistules artérioveineuses pulmonaires. Ce risque paraît faible dans le type II. Il est intermédiaire dans le type III qui est caractérisé surtout par une fréquence élevée de malformations vasculaires hépatiques. Ces différences phénotypiques pourraient être expliquées par la variabilité d'implication des différents récepteurs au TGFβ.

Pour H. Plauchu, la présence simultanée des différentes complications de la maladie au sein d'une même famille et parfois chez un même sujet laisse cependant penser que ce n'est pas dans les gènes ou leurs mutations que réside l'explication mais peut-être dans un nouveau mécanisme d'altération génétique : la perte d'hétérozygotie.

## ► QUAND FAUT-IL ÉVOQUER LE DIAGNOSTIC ?

### ► **Signes cliniques essentiels de la maladie, les épistaxis et télangiectasies sont souvent présentes chez l'adulte jeune**

– **Les épistaxis** qui touchent jusqu'à 90 % des malades sont de survenue spontanée, parfois nocturne. C'est la manifestation la plus précoce avec une apparition habituellement notée au cours de la deuxième décennie. Un début avant l'âge de 10 ans est toutefois possible, constaté dans près de 10 % des cas. Variables en abondance, durée et répétitivité, elles proviennent de télangiectasies particulièrement fragiles de la partie antérieure de la cloison nasale. À long terme, elles ont fréquemment tendance à s'aggraver mais elles peuvent aussi se poursuivre sans aucune évolutivité voire même régresser.

– **Les télangiectasies** finissent par être présentes chez 50 à 75 % des malades. Exceptionnelles avant la puberté, elles apparaissent habituellement au cours de la troisième ou quatrième décennie. Des révélations plus tardives sont cependant possibles. Dans la majorité des cas, leur survenue est postérieure aux épistaxis qui évoluent en moyenne depuis 5 à 20 ans, parfois plus. Chez les sujets jeunes, les télangiectasies sont ponctiformes, linéaires et/ou arborescentes. Au fil des années, elles ont tendance à se multiplier et à prendre l'aspect de grosses taches rubis, hémisphériques voire nodulaires ou encore d'angiomes stellaires dont le centre est cependant rarement pulsatile. Elles siègent sur le visage (figures II.17.1 et 17.2, cahier couleur), les lèvres, la pulpe des doigts, le lit des ongles et un peu plus rarement le tronc et la plante des pieds. L'atteinte linguale parfois à type de petits nodules pseudo-angiomateux est très caractéristique (figure II.17.3, cahier couleur) et doit être recherchée



systématiquement. Le voile du palais et la face interne des joues peuvent également être touchés de même que les conjonctives qui sont parfois le siège de fines arborescences.

## ► **La maladie peut être découverte à l'occasion de complications**

– **Une anémie hypochrome**, en rapport avec un saignement digestif occulte. Les explorations endoscopiques permettent d'évoquer le diagnostic en mettant en évidence des télangiectasies sous-muqueuses gastroduodénales ou coliques. L'angiographie sélective coeliaque et mésentérique ne permet cependant pas toujours de localiser l'origine précise des saignements. Dans certains cas, ils proviennent de l'intestin grêle.

– **Une hémorragie digestive aiguë**, hématomèse ou méléna, voire rectorragies survenant en général chez des sujets ayant dépassé la cinquantaine.

– **Des fistules artérioveineuses pulmonaires** qui concernent environ 15 à 30 % des malades. Une cyanose, une dyspnée, un hippocratisme digital, une polyglobulie sont des modes de révélation possibles. Dans près de la moitié des cas, elles sont cependant asymptomatiques et décelées fortuitement chez un adulte jeune, rarement un enfant, lors de la réalisation d'une simple radiographie thoracique. Celle-ci objective un ou plusieurs nodules parenchymateux, bien limités ou connectés à des structures vasculaires. Leur exploration par scanner spiralé avec collimation la plus fine possible et reconstruction jointive permet de confirmer le diagnostic qui impose alors la recherche systématique d'une maladie de Rendu-Osler sous-jacente. Celle-ci est quasi certaine en cas de lésions pulmonaires multiples.

– **Des manifestations neurologiques aiguës**. Ce mode de révélation est rare mais possible, y compris après la soixantaine. Il concerne essentiellement des sujets présentant des fistules artérioveineuses pulmonaires jusqu'alors méconnues et chez lesquels surviennent des accidents ischémiques cérébraux ou des abcès cérébraux secondaires à des embolies septiques favorisés par les shunts droit-gauche. Chez d'autres malades, il s'agit de crises convulsives, d'hémorragies cérébro-méningées ou parfois d'un syndrome pseudo-tumoral en rapport avec des télangiectasies, des cavernomes, des malformations artérioveineuses ou encore des anévrysmes intracrâniens.

## ► **Lorsque la maladie est déjà connue, il faut penser à y rattacher d'autres types de complications**

– **Une anémie hypochrome due à la répétition des épistaxis** mais auxquelles s'associent parfois des pertes sanguines digestives à rechercher systématiquement.

– **Des céphalées, des troubles visuels** en rapport avec des malformations vasculaires encéphaliques.

– **Un syndrome de compression médullaire** secondaire à des malformations vasculaires intrarachidiennes.

– **Des hémoptysies** en rapport avec des télangiectasies trachéobronchiques ou des fistules artérioveineuses pulmonaires. Celles-ci peuvent également être à l'origine d'hémothorax.

– **Une atteinte hépatique**, présente dans 30 à 70 % des cas mais de survenue tardive. Les circonstances de découverte sont variées : douleurs abdominales, cholestase, hémorragie digestive par hypertension portale liée à la présence

de fistules artérioveineuses ou d'une fibrose hépatique, encéphalopathie hépatique en cas de fistules porto-sus-hépatiques, insuffisance cardiaque par hyperdébit. Une hépatomégalie est fréquente, parfois accompagnée d'un souffle de l'hypochondre. L'écho-Doppler sera complété par un scanner avec injection pour apprécier l'angio-architecture des anomalies.

– **Des hémorragies génito-urinaires, conjonctivales ou rétinienes**, de survenue exceptionnelle.

## COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ?

### Le diagnostic positif est purement clinique

La triade classique « épistaxis-télangiectasies-antécédents familiaux » ne concernant qu'une partie des malades, H. Plauchu a proposé en 1989 d'y ajouter les lésions viscérales et de retenir le diagnostic si au moins deux des quatre critères sont présents. À l'usage, il est cependant apparu que ces critères manquaient de fiabilité, en particulier chez l'enfant (télangiectasies absentes dans les formes débutantes – fréquence de l'épistaxis dans la population générale – transmission à pénétrance incomplète). Dans l'attente des tests diagnostiques moléculaires, de nouveaux critères nettement plus stricts ont été proposés à l'issue d'une réunion de consensus qui s'est tenue récemment dans l'île de Curaçao (Tableau II.17.I).

Tableau II.17.I

#### Critères diagnostiques de Curaçao

##### Critères

- Épistaxis spontanées récidivantes.
- Télangiectasies multiples de siège caractéristique : lèvres, cavité buccale, doigts, muqueuse nasale.
- Lésions viscérales : télangiectasies gastro-intestinales (hémorragiques ou non), malformations artérioveineuses pulmonaires, hépatiques, cérébrales.
- Antécédents familiaux (un parent du 1<sup>er</sup> degré atteint selon les critères ci-dessus).

##### Le diagnostic de maladie de Rendu-Osler est :

- certain, si 3 critères sont présents
- possible ou à suspecter, si 2 critères sont présents
- peu probable si moins de 2 critères sont présents

Tableau II.17.II

#### Conduite à tenir en cas de suspicion de maladie de Rendu-Osler

Examen clinique soigneux à la recherche de télangiectasies.  
Auscultation thoracique et de l'aire hépatique.  
Rhinoscopie de l'ensemble des deux fosses nasales.  
Numération formule sanguine.  
Radiographie thoracique face-profil.  
Si antécédents familiaux de fistules artérioveineuses pulmonaires :  
– gazométrie,  
– scanner spiralé thoracique (la radiographie standard est insuffisante).

## ► **Le diagnostic différentiel est de difficulté variable**

On élimine facilement les angiomes séniles, les angiomes stellaires (enfants, femmes enceintes, hépatopathies), les angiokératomes de la maladie de Fabry, les télangiectasies naévoïdes unilatérales, l'angiome serpigineux d'Hutchinson. Dans l'ataxie-télangiectasie, les télangiectasies conjonctivales mais également cutanées apparaissent après les manifestations neurologiques révélatrices. Les télangiectasies essentielles généralisées sont habituellement ascendantes et progressives, observées chez la femme d'âge moyen.

**Les télangiectasies du syndrome CREST** sont comparables à celles de la maladie de Rendu-Osler. Elles peuvent atteindre les muqueuses avec possibilité d'épistaxis. La présence d'un syndrome de Raynaud est un critère distinctif majeur.

**Les télangiectasies bénignes héréditaires** représentent le principal diagnostic différentiel. Transmise également sur le mode autosomique dominant, cette entité relativement rare est caractérisée par l'apparition entre 2 et 12 ans de télangiectasies ponctiformes, en étoile ou en plaque sur le visage, le tronc et les membres supérieurs. L'atteinte des lèvres est notée dans 50 % des cas (figure II.17.4, cahier couleur) et les télangiectasies du dos des mains sont parfois entourées d'un halo blanchâtre (figure II.17.5, cahier couleur). Les muqueuses sont en règle respectées et il n'y a ni hémorragies ni malformations vasculaires associées. Des télangiectasies isolées étant cependant susceptibles d'inaugurer une maladie de Rendu-Osler, les télangiectasies bénignes héréditaires sont un diagnostic d'élimination avec nécessité d'une surveillance clinique, surtout s'il s'agit de formes atypiques.

## ► **COMMENT FAIRE LE PRONOSTIC ? QUELS SONT LES FACTEURS DE SÉVÉRITÉ ?**

Le caractère imprévisible de la maladie de Rendu-Osler rend difficile tout pronostic. En dépit du caractère disséminé des malformations vasculaires associées et des saignements répétés, la mortalité globale diffère assez peu de celle de la population générale. Moins de 10 % des décès sont imputables à la maladie, dus essentiellement à des hémorragies sévères ou à des complications des malformations vasculaires pulmonaires et/ou cérébrales.

Dès lors que le diagnostic de la maladie est établi, le bilan minimum proposé dans le tableau II sera complété ou effectué. En cas de fistules artérioveineuses pulmonaires, l'examen scannographique sera réalisé également avec injection de produit de contraste de manière à déterminer l'angio-architecture des lésions ; les shunts devront être évalués par test d'hyperoxie. Lorsqu'il existe des antécédents familiaux de malformations vasculaires cérébrales, une IRMN cérébrale sera proposée. Toutes les autres investigations ne devront être envisagées qu'en cas de signes d'appel cliniques et/ou biologiques.

## ► **COMMENT CONTRÔLER L'ÉVOLUTION, MENER LA SURVEILLANCE ET LE TRAITEMENT ?**

Il n'existe pas de bilan de surveillance stéréotypé compte tenu de la variabilité d'expression de la maladie et de l'évolutivité des lésions dans le temps.

Si la corrélation phénotype-génotype se confirme dans l'avenir, cette surveillance pourra être davantage ciblée. Le choix des examens de surveillance dépend également des résultats du bilan initial et des traitements éventuellement déjà réalisés.

De façon annuelle, outre l'examen clinique, il est nécessaire de contrôler l'hémogramme, le fer sérique, la ferritinémie, le bilan hépatique et l'*Hémocult*. Dans les familles à risque de fistules artérioveineuses pulmonaires, si le bilan thoracique initial est normal, la surveillance clinique régulière à la recherche d'une dyspnée, d'une cyanose sera complétée tous les deux ans par une gazométrie. En cas de fistule connue mais non traitée, la surveillance comportera également un test d'hyperoxie.

## ► **Le traitement est symptomatique et adapté à chaque patient**

– **L'anémie** nécessite souvent un traitement martial continu ou en cures répétées. Des transfusions sont parfois nécessaires au décours d'épistaxis grave ou d'hémorragie digestive.

– **Les télangiectasies cutanées** : leur traitement est essentiellement à visée esthétique. Dans certains cas, il est pratiqué dans un but hémostatique. La photocoagulation est effectuée par laser Nd-Yag 532 nm ou éventuellement 1 064 nm si les lésions sont épaisses ou hémorragiques.

– **Les épistaxis** : le traitement d'urgence consiste habituellement en un tamponnement antérieur avec des mèches résorbables hémostatiques (*Surgicel* ou *Coalgan*). Le traitement des récurrences peut faire appel à plusieurs techniques :

- l'électrocoagulation est indiquée dans les formes débutantes ou limitées et semble plus efficace que la photocoagulation au laser Nd-Yag souvent suivie de récurrences précoces ;
- l'injection *in situ* d'éthibloc, substance sclérosante habituellement utilisée dans le traitement des malformations vasculaires superficielles, semble être une technique prometteuse. Certains auteurs préconisent également l'injection sous muqueuse de colle biologique ;
- l'embolisation de microparticules non résorbables est également possible et réservée aux formes sévères. C'est une technique renouvelable et moins agressive que la chirurgie, n'empêchant pas l'utilisation d'autre thérapeutique ultérieurement. Elle permet d'obtenir des résultats satisfaisants à moyen et parfois long terme ;
- enfin, on peut avoir recours à la dermoplastie septale chirurgicale qui consiste à remplacer la muqueuse des fosses nasales par des greffons cutanés.

– **Les complications digestives** :

- Les traitements médicamenteux tels que l'acide amino-caproïque, le danazol et l'interféron permettent une diminution du syndrome hémorragique mais leurs effets secondaires sont nombreux.
- La photocoagulation par laser Nd-Yag, envisageable uniquement si les lésions sont accessibles, nécessite des séances répétées.
- L'embolisation en urgence en cas d'hémorragie digestive est possible si les vaisseaux responsables sont identifiés. Enfin, des résections segmentaires du tube digestif sont parfois nécessaires.

– **Les complications hépatiques** : la ligature de l'artère et l'embolisation artérielle des fistules peuvent être proposées. En dernier recours, la transplantation hépatique doit être envisagée.

– **Les fistules artérioveineuses pulmonaires** : compte tenu de leur risque évolutif, la tendance actuelle est de les traiter systématiquement lorsqu'elles sont de gros volume ou responsables d'un retentissement fonctionnel. Le traitement se discute donc au cas par cas :

- Si elles sont accessibles, le traitement de choix est l'embolisation endovasculaire par spirales métalliques (coils). Cette technique n'est cependant pas sans risques (douleurs pleurales, petits infarctus pulmonaires, voire ischémie

cardiaque transitoire et embolisation systémique des spirales), et des récurrences sont possibles.

- Si les fistules sont multiples mais focalisées ou récidivantes, un traitement plus lourd par lobectomie ou segmentectomie chirurgicales doit être discuté.
- Devant des lésions asymptomatiques et/ou de petite taille, c'est l'abstention thérapeutique qui est retenue le plus souvent.

– **Les manifestations neurologiques :** le traitement est là aussi difficile. Il dépend de la taille et de la localisation des lésions. Le choix est possible entre l'embolisation, l'irradiation stéréotaxique et la microneurochirurgie.



# Les syndromes paranéoplasiques

# 18

MOHAMED HEBBAR

- SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES ENDOCRINIENS
- SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES NEUROMUSCULAIRES. ATTEINTES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL
- SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES OCULAIRES
- MANIFESTATIONS PARANÉOPLASIQUES CUTANÉES
- SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES RÉNAUX
- MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES
- MANIFESTATIONS RHUMATISMALES ET SYSTÉMIQUES ET CANCER
- MANIFESTATIONS GÉNÉRALES

Les syndromes paranéoplasiques sont définis par les « effets à distance de la tumeur ou de ses métastases ». Ces manifestations paranéoplasiques peuvent être les premiers signes de la maladie et offrir au clinicien un symptôme révélateur d'un cancer sous-jacent. De même, la réapparition d'un syndrome paranéoplasique après traitement du cancer peut annoncer une rechute. Les médiateurs sériques de certains de ces syndromes sont maintenant bien connus ; c'est le cas des syndromes paranéoplasiques endocriniens.

## ■ SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES ENDOCRINIENS

Ces syndromes résultent d'une sécrétion hormonale ectopique par un tissu tumoral. L'hormone produite peut être identique à l'hormone naturelle, ou comporter des différences de structure biochimique mais dans ce cas elle reproduit la même action. La fréquence des syndromes paranéoplasiques endocriniens est sans doute sous-estimée car les hormones synthétisées par une tumeur ne sont pas toujours biologiquement actives et/ou ne sont pas détectées par les dosages radio-immunologiques.

### ■ *Syndrome de Cushing paranéoplasique*

Le syndrome de Cushing est d'origine paranéoplasique dans 10 à 25 % des cas. Il s'agit du syndrome paranéoplasique endocrinien le plus fréquent. Il s'observe dans 3 à 5 % des cancers anaplasiques à petites cellules du poumon. Ce syndrome peut compliquer d'autres tumeurs neuro-endocrines : tumeurs carcinoïdes, tumeurs endocrines du pancréas, cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome malin surtout si celui-ci s'intègre dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple.

L'hypercorticisme est la plupart du temps lié à une sécrétion d'ACTH, beaucoup plus rarement de CRH (*corticotrophin-releasing hormone*).

L'expression clinique du syndrome de Cushing paranéoplasique est habituellement différente de la maladie de Cushing : hyperpigmentation, hirsutisme, hypertension artérielle, syndrome œdémateux et parfois anasarque, asthénie

tilation assistée. Elle est notamment déclenchée par les curares et les inhibiteurs calciques.

Le syndrome de Lambert-Eaton est caractérisé par la présence d'auto-anticorps de type IgG, inhibant les canaux calciques présynaptiques d'où l'absence de libération de l'acétylcholine et le blocage de la transmission neuromusculaire. Les anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine sont absents.

L'électromyogramme de stimulation est très évocateur : potentiel d'action initial inférieur à la normale ; à la stimulation répétée à basse fréquence, réduction de l'amplitude du potentiel d'action ; augmentation de ce potentiel aux stimulations haute fréquence (supérieure à 10 hertz) ; augmentation du potentiel d'action de 2 à 20 fois aux stimulations rapides et répétitives (20 à 50 hertz) ou à la contraction musculaire volontaire ; ce phénomène de potentiation se rencontre également dans tous les autres blocs de type présynaptique, tels le botulisme ou les intoxications au magnésium. Les anti-acétylcholinestérasiques ne modifient en rien le tracé, mais la guanidine l'améliore.

L'histologie musculaire est normale en microscopie optique ou décèle parfois une atrophie des fibres de type II. La microscopie électronique révèle une augmentation de la surface de la membrane post-synaptique. Il existe une atrophie et une dégénérescence neuronale.

Un cancer est retrouvé 7 fois sur 10. Il s'agit généralement d'un cancer pulmonaire anaplasique à petites cellules.

La thérapeutique du syndrome de Lambert-Eaton passe par l'utilisation de médicaments augmentant la libération d'acétylcholine : chlorhydrate de guanidine, 4-amino-pyridine, 3-4 diamino-pyridine. Les plasmaphérèses, la corticothérapie, les immunosuppresseurs (azathioprine) sont d'efficacité variable.

## SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES OCULAIRES

La rétinopathie paranéoplasique ou CAR syndrome (*Cancer Associated Retinopathy*) est satellite des cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules. Elle est caractérisée par une détérioration rapide de la vision, associée, au fond d'œil, à l'existence d'artéριοles étroites. L'électrorétinogramme est éteint et les potentiels évoqués visuels normaux. La mise en œuvre d'un traitement corticoïde peut stopper la détérioration visuelle.

La nature auto-immune du CAR syndrome est probable, des anticorps anti-rétine dirigés contre des motifs antigéniques communs aux cellules tumorales et aux cellules de la couche ganglionnaire de la rétine ayant été mis en évidence.

Par ailleurs des cas d'ophtalmoplégie par atteinte de la musculature oculaire, d'ophtalmoplégie internucléaire, ou de névrite optique paranéoplasiques ont été décrits.

## MANIFESTATIONS PARANÉOPLASIQUES CUTANÉES

Nous distinguerons les dermatoses très spécifiquement et très souvent paranéoplasiques, des dermatoses occasionnellement paranéoplasiques.

### ■ **Dermatoses classiquement paranéoplasiques**

– ***Acanthosis nigricans***. Dermatose constituée de plaques brunâtres, mal limitées, rugueuses, hyperkératosiques, voire papillomateuses (figure II.18.1, cahier

couleur). Cette dermatose symétrique touche préférentiellement les grands plis, le cou, les aréoles mammaires, l'ombilic, la région génitale.

Histologiquement, les lésions siègent dans l'épiderme, associant une hypertrophie du *stratum spinosum* et une disparition du *stratum lucidum*, une diminution de l'épaisseur du *stratum granulosum*, une papillomatose et une hyperkératose orthokératosique marquées.

L'acanthosis nigricans est paranéoplasique dans 20 à 50 % des cas. Sont à distinguer les acanthosis nigricans bénins : acanthosis nigricans juvénile (apparaissant à la naissance, augmentant en intensité à la puberté et pouvant régresser), pseudo-acanthosis nigricans des obèses (d'intensité modérée, respecte les muqueuses et peut s'amender avec la réduction de l'obésité), *Acanthosis nigricans* associé à des situations d'insulinorésistance.

La tumeur maligne responsable est dans 90 % des cas digestive, surtout gastrique. Ailleurs il s'agit d'un adénocarcinome œsophagien, colorectal, pancréatique, bronchique, prostatique.

Le traitement de l'acanthosis nigricans malin est celui de la tumeur sous-jacente.

– **Signe de Leser-Trelat.** L'efflorescence de verrues séborrhéiques est souvent associée à un cancer profond. Les lésions sont surtout localisées au tronc (dos, épaules) et aux extrémités. Ce signe apparaît aux alentours de la soixantaine ; un acanthosis nigricans et un prurit sont parfois associés. Le cancer profond est en règle un adénocarcinome, surtout gastrique. Il peut également s'agir d'un lymphome, d'un cancer du sein ou du poumon. La dermatose précède souvent le diagnostic du cancer. La pathogénie du signe de Leser-Trelat reste obscure, la GH ou des peptides proches pourraient intervenir dans la croissance des verrues séborrhéiques.

– **Acrokératose paranéoplasique de Bazex.** Le tableau clinique de cette affection, qui touche l'homme blanc de plus de 40 ans, est très stéréotypé. Il évolue en trois stades. Au stade initial, l'éruption est limitée, ne touchant que les extrémités des doigts, des orteils, des régions péri-unguéales, la partie médiane de la pyramide nasale et la partie périphérique du pavillon des oreilles. Il s'agit de lésions finement squameuses. À un stade ultérieur, doigts et oreilles sont envahis, se recouvrent de squames épaisses. L'atteinte unguéale, avec destruction progressive de l'ongle, est très marquée. Les lésions nasales s'étendent et débordent sur les joues, la lèvre supérieure ; les deux faces des pavillons de l'oreille sont touchées. Au stade ultime, les lésions érythémato-squameuses qui prédominaient dans les régions distales s'étendent, en nombre et en taille, pouvant atteindre le cuir chevelu, le tronc, les coudes, bras, jambes et genoux (figure II.18.3, cahier couleur). Les lésions histologiques de dermo-épidermite avec hyperkératose orthokératosique ne sont pas spécifiques, mais diffèrent notablement des aspects que l'on peut rencontrer au cours du lupus érythémateux chronique, du psoriasis ou du mycosis fungoïde.

L'acrokératose de Bazex est toujours associée à un cancer, en règle un épithélioma spino-cellulaire des voies aéro-digestives supérieures.

L'évolution de la dermatose est parallèle à celle du néoplasme. Toutefois, le syndrome cutané précède de plusieurs mois la révélation du cancer dans deux tiers des cas. En l'absence d'efficacité du traitement anticancéreux ou quand le cancer n'est pas retrouvé, un traitement par rétinoïdes (acitrelime) peut donner de bons résultats sur la dermatose.

– **Erythema gyratum repens.** Cette dermatose atteint le tronc, la racine des membres, le cou. Elle est constituée de placards érythémateux serpiginieux, circonscrits, bordés d'une collerette desquamative. Les bandes érythémateuses migrent en vagues successives à la vitesse d'environ 1 cm par jour. Un prurit est fréquent. Une hyperéosinophilie peut être retrouvée. L'aspect histologique n'est pas spécifique : infiltrat lymphocytaire et éosinophile dermique associé à une parakératose.

Un cancer profond est constamment retrouvé. Sa localisation est variable : sein, estomac, œsophage, poumon, myélome multiple... La dermatose peut totalement régresser après traitement radical du néoplasme.

– **Hypertrichose lanugineuse acquise.** Il s'agit de l'apparition exceptionnelle d'un fin duvet blanchâtre (« lanugo ») s'étendant rapidement sur le visage. Ce duvet peut ensuite s'étendre rapidement à l'ensemble du corps. L'aspect classique celui d'un ours en peluche. La longueur du duvet peut atteindre en quelques semaines 10 à 15 cm. Des anomalies orales sont souvent associées : papillomatose prédominant au tiers distal de la langue, glosodynie, dysgueusie.

Cette dermatose est quasi constamment associée à un cancer. Les cancers associés sont variables : carcinomes digestifs, urothéliaux, bronchiques, lymphomes...

– **Ichtyose acquise.** Il peut s'agir d'une ichtyose apparemment vulgaire avec peau sèche, rugueuse, écailleuse. Cette ichtyose a la particularité d'être diffuse et de ne pas respecter les plis. Parfois, il s'agit d'une forme localisée, en taches circulaires ou en plages, à bords réguliers. L'ichtyose acquise est souvent révélatrice d'un lymphome, hodgkinien ou non, plus rarement d'un cancer du sein, du col utérin, du poumon.

– **Syndrome carcinoïde.** Rencontré dans près de 5 % des tumeurs carcinoïdes. Les manifestations cutanées peuvent être paroxystiques ou permanentes. Les manifestations paroxystiques constituent le flush au cours duquel se succèdent une phase congestive, une phase de cyanose et de pâleur des téguments, prédominant au tronc et au visage. Le flush peut durer environ 30 minutes et débute brutalement, parfois déclenché par un stress, la palpation tumorale, certains médicaments, l'alcool, les épices. À terme, si les flush se répètent, des manifestations permanentes peuvent s'installer : érythème et téléangiectasies de la partie supérieure du tronc, pigmentation, état sclérodermiforme.

Peuvent être rencontrés un bronchospasme, une hépatomégalie, une diarrhée motrice, une tachycardie, une hypotension artérielle, voire un collapsus lors des flush. Une insuffisance cardiaque droite est décelée dans 40 % des cas.

Le diagnostic est confirmé par l'augmentation des taux de sérotonine et de ses dérivés urinaires : augmentation de l'acide-5-hydroxy-indol-acétique (5 HIAA). Un régime approprié, sans phénothiazine notamment, doit être effectué pour réaliser ces dosages.

La tumeur carcinoïde est le plus souvent digestive (grêle, appendice, rectum). Le syndrome carcinoïde témoigne souvent de la présence de métastases.

Le syndrome carcinoïde peut répondre à l'utilisation de somatostatine ou de ses analogues, d'antagonistes de la sérotonine (cypro-heptadine, kétansérine), de bêta-bloquants, d'association d'inhibiteurs des récepteurs H1 à H2 de l'histamine.

– **Érythème nécrolytique migrant.** Satellite du glucagonome. Représenté par un placard érythémateux, à bords arciformes, évoluant de manière centrifuge et présentant en périphérie des bulles. Les lésions bulleuses sont migratrices.

L'histologie est hautement évocatrice : hyperacanthose épidermique et parakératose irrégulière. La partie supérieure de l'épiderme est le siège d'un processus de nécrose avec dégénérescence vacuolaire cellulaire et pycnose. Le décollement bulleux est intra-épidermique. L'immunofluorescence est négative.

À cette éruption s'associe un diabète modéré. Des thromboses veineuses, un syndrome dépressif sont observés une fois sur trois. Une hypo-albuminémie est signalée 8 fois sur 10. Le diagnostic de certitude est apporté par le dosage radio-immunologique du glucagon dont le taux est considérablement élevé.

La tumeur à cellules alpha des îlots du pancréas est souvent décelée par la tomодensitométrie ou l'IRMN. Le glucagonome peut s'intégrer dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple.

À côté du traitement carcinologique, l'utilisation de la somatostatine, une supplémentation orale en zinc permettent souvent une disparition au moins transitoire de la dermatose.

## ► **Dermatoses occasionnellement paranéoplasiques**

### ► **Prurit**

Un prurit sans cause évidente doit faire rechercher une tumeur profonde. Ce prurit est en général modéré. Il touche préférentiellement les zones pré-tibiales, les cuisses, la partie supérieure du thorax, les faces d'extension des membre supérieur ; il est rarement généralisé. Une urticaire ou des lésions eczématiformes peuvent s'y associer.

Le prurit est parfois évocateur de la topographie du cancer. Ainsi, un prurit vulvaire fait rechercher un cancer du col utérin, un prurit anal un cancer recto-sigmoïdien. Un prurit siégeant aux narines est quasiment pathognomonique de tumeur cérébrale.

Ce prurit peut être rencontré dans des cancers profonds de toutes topographies et au cours de lymphomes, hodgkiniens ou non. Il s'agit en général d'un signe de pronostic péjoratif. Il est peu influencé par les médications symptomatiques.

### ► **Syndrome de Sweet**

Ce syndrome, qui touche surtout la femme, est caractérisé par une fièvre élevée, une altération de l'état général et une dermatose très caractéristique : plaques bien limitées, rouge foncé, sur lesquelles se greffent des vésiculo-pustules amicrobiennes. Des lésions nodulaires sont parfois retrouvées. Les lésions sont bilatérales, asymétriques, non prurigineuses, sensibles. Les plaques ont une évolution centrifuge et parfois confluente. L'éruption touche la face d'extension des avant-bras, les mains, les doigts, le cou. D'autres manifestations sont signalées : arthralgies et arthrites, conjonctivite, aphtose.

Une polynucléose neutrophile et un syndrome inflammatoire franc sont quasi-constants.

L'histologie est caractéristique, objectivant une lésion prédominant dans le derme supérieur, composée d'un infiltrat périvasculaire fait de neutrophiles et d'éosinophiles.

Cette dermatose régresse spontanément en quelques semaines. La corticothérapie a une action spectaculaire sur la symptomatologie.

Ce syndrome est associé à un cancer dans environ 15 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une leucémie aiguë myéloïde. D'autres affections hématologiques sont rapportées : syndromes myéloprolifératifs, lymphoprolifératifs, myélo-dysplasiques.

### ► **Autres syndromes paranéoplasiques occasionnels**

– *L'érythème annulaire centrifuge*. Lésions arciformes, polycycliques, d'extension centrifuge. Rarement associé à un cancer cutané, un carcinoïde des bronches, un lymphome, une maladie de Vaquez.

– *Érythrodermie*. Rarement paranéoplasique. Elle se rencontre surtout au cours des lymphomes.

## MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

### ■ Anomalies érythrocytaires

– **Érythroblastopénie.** Elle se caractérise par une anémie normochrome, normocytaire avec hypoplasie médullaire sélective de la lignée rouge. Près d'un patient sur deux présentant une érythroblastopénie est porteur d'un thymome, et, inversement, 5 % des thymomes ont une érythroblastopénie ; ils sont en fait rarement malins.

– **Anémie hémolytique auto-immune (AHAI).** Les étiologies malignes sont dominées par les hémopathies lymphoïdes mais quelques cas d'AHAI associées à des tumeurs solides ont été rapportés : adénocarcinome ovarien, digestif, bronchique... Il ne semble pas exister de spécificité tumorale selon le type d'anticorps (chauds, froids, mixtes). Le pronostic est souvent réservé, témoignant d'une grande masse tumorale ou de métastases.

– **Microangiopathie thrombotique.** Il s'agit ici d'hémolyse mécanique siégeant dans les petits vaisseaux. Ce syndrome est caractérisé par une hémolyse sévère avec chute rapide de l'hémoglobine, schizocytose, taux de réticulocytes élevé et thrombopénie marquée. L'haptoglobulinémie est basse, le test de Coombs négatif. Une insuffisance rénale est associée.

La tumeur associée est en règle un adénocarcinome, une fois sur deux gastrique, ailleurs le plus souvent mammaire ou bronchique. Les métastases sont fréquentes.

– **Anémie macrocytaire.** Quelques rares observations ont été rapportées de carence fonctionnelle en vitamine B12 par sécrétion tumorale (hépatocarcinome) d'un transporteur anormal, ou de carence en folates par prolifération tumorale rapide.

– **Polyglobulie.** Le cancer du rein et l'hépatocarcinome en constituent les deux causes les plus fréquentes. Une sécrétion tumorale d'érythropoïétine en serait la cause.

### ■ Anomalies de la lignée blanche

– **Hyperleucocytose.** Des granulocytoses majeures, pouvant dépasser 50 000/mm<sup>3</sup>, ont été rapportées au cours du cancer du rein ou de la vessie. Elles pourraient être liées à la sécrétion tumorale de *colony stimulating factor* (CSF).

– **Neutropénies.** Elles doivent faire évoquer une cause iatrogène ou un envahissement médullaire. Elles peuvent néanmoins être en rapport avec le cancer, notamment du poumon, et probablement d'origine auto-immune.

– **Hyperéosinophilie.** Elle s'observe avant tout au cours des cancers métastatiques épithéliaux sécrétant de la mucine, exceptionnellement lors d'un hépatocarcinome. Elle peut s'intégrer dans le cadre d'une fasciite à éosinophiles (cancers bronchiques et mammaire).

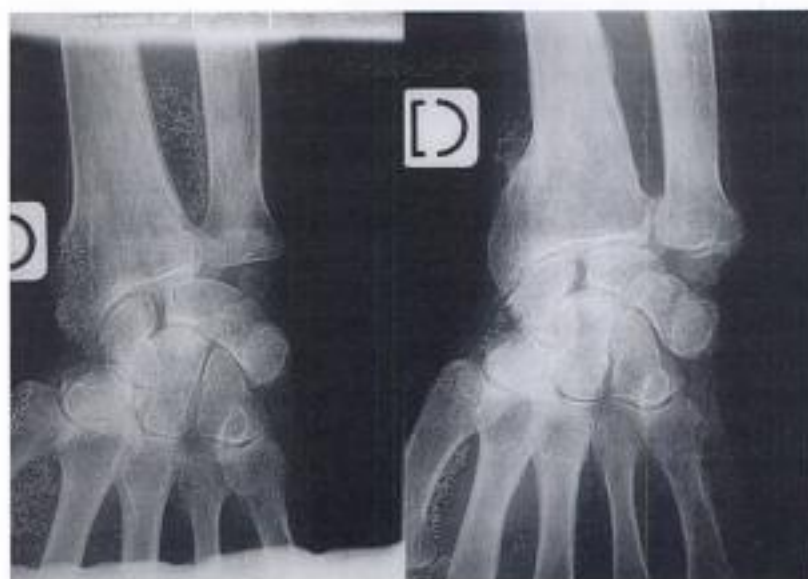
– **Autres.** Plus rares sont les basophilies, ainsi que les monocytoses, survenant plus volontiers au cours des cancers bronchiques.

### ■ Anomalies de l'hémostase

– **Manifestations hémorragiques.** Il existe de rares cas de thrombopénies auto-immunes paranéoplasiques, surtout lors des syndromes lymphoprolifératifs, mais également associées à des tumeurs solides (poumon, sein, rectum, vésicule biliaire, testicule).



► Fig. II.18.4 ►



### ■ **Fasciite palmaire**

Cette entité a été décrite en 1982 par Medsger, à propos de 6 patientes présentant un cancer de l'ovaire. La maladie, qui touche électivement les femmes, commence par un enraidissement des articulations de la main, qui est le siège d'un œdème palmaire en rapport avec un épaissement du fascia. Apparition ensuite une induration et une rétraction des gaines synoviales avec flexion irréductible des doigts. Les extrémités sont le siège de phénomènes vasomoteurs. Ce syndrome est bilatéral, généralement symétrique. Il s'associe à une capsulite rétractile de l'épaule, réalisant un syndrome épaule-main. Les radiographies de main montrent une déminéralisation diffuse, parfois des érosions périarticulaires.

La biopsie est utile au diagnostic, en montrant une fasciite fibreuse infiltrée de quelques éléments mononucléés périvasculaires. Le cancer de l'ovaire reste la tumeur la plus fréquemment observée.

## ■ MANIFESTATIONS GÉNÉRALES

### ■ **Cachexie**

Une perte de poids supérieure à 20 % est constatée chez 25 % des patients cancéreux. La perte de poids se fait aux dépens de la masse grasse et de la masse maigre, en particulier de la masse protéique musculaire. Il existe un hypercatabolisme protéidique et lipidique. Le métabolisme glucidique est lui aussi perturbé : insulino-résistance, augmentation de la néoglucogénèse. Les mécanismes précis de la cachexie sont mal connus : compétition énergétique entre tumeur et organisme hôte, diminution des apports alimentaires, mais on insiste actuellement sur le rôle de facteurs solubles du fait de la similitude clinique entre cachexie du cancéreux et cachexie des maladies inflammatoires.

l'intermédiaire de récepteurs spécifiques pour le complément activé (récepteur de type 3 pour le complément, par exemple).

- **L'amplification** de la réponse inflammatoire par la libération de composés solubles comme les anaphylatoxines (C3a et C5a), aux propriétés chimio-attractantes et activatrices pour les effecteurs cellulaires (polynucléaires...).

- **L'induction de la réponse** immunitaire spécifique, notamment en participant aux mécanismes d'activation des lymphocytes B (interaction du CR2 (ou CD21) avec le C3d, par exemple).

- **L'induction de tolérance** pour les auto-antigènes, notamment en participant à la phagocytose rapide des cellules en apoptose (rôle du C1q et de son récepteur). Ces dernières fonctions pourraient expliquer certaines relations entre maladies auto immunes non spécifiques d'organe et déficits en protéines précoces de la voie classique du complément (défaillance des processus de clairance).

## ► Mécanismes de contrôle

Le système du complément est contrôlé par différentes protéines solubles et membranaires dont les fonctions sont d'empêcher une activation inappropriée du complément, de protéger les cellules de l'hôte, et, lorsque ce système a été sollicité, de limiter à la fois dans le temps et dans l'espace, la propagation de l'activation.

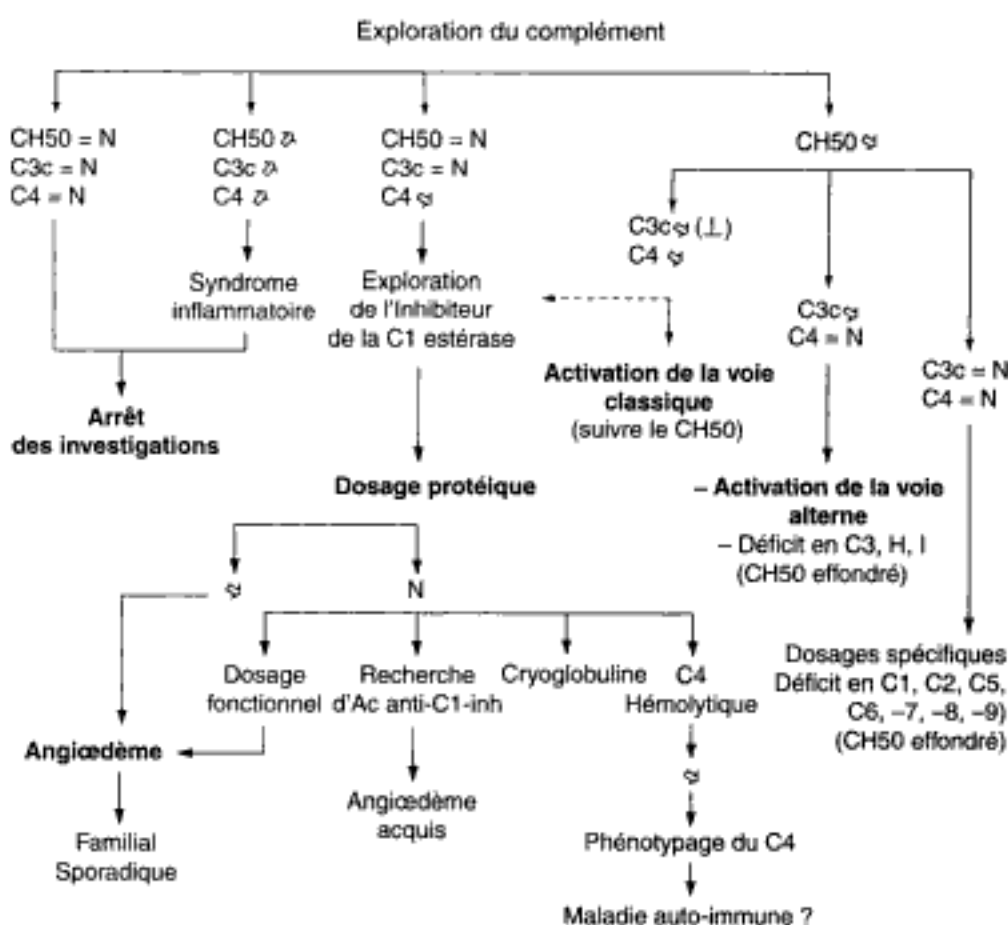
## ► Exploration du complément

L'exploration du complément est un acte de biologie courante, qui connaît toutefois de nombreuses interférences liées aux mauvaises conditions de recueil et de conservation des prélèvements sanguins. L'activation du complément est dépendante des ions bivalents et de surfaces activatrices, il est donc impératif de réaliser les prélèvements sur un tube qui contient un anti-coagulant et empêche l'initiation de la cascade du complément *in vitro*. Les prélèvements seront donc réalisés de façon optimale sur un tube EDTA ; l'échantillon sera centrifugé dans l'heure qui suit le prélèvement, et le plasma sera stocké à  $-70^{\circ}\text{C}$ , jusqu'à la réalisation des tests.

Pour une approche cohérente du système du complément, il est utile de combiner les tests fonctionnels et les dosages protéiques. Cette combinaison permet généralement de cerner les mécanismes et l'origine de la consommation des facteurs du complément (figure II.19.2). En pratique courante, on réalisera un CH50, qui évalue la capacité d'un plasma à lyser 50 % des hématies de mouton sensibilisées par des immunoglobulines (Ig) G de lapin. Ce test explore toute la voie classique (C1<sub>Q</sub>, C4, C2, C3) et les composés de la voie finale commune (C5,6,7,8,9). La voie alterne peut être explorée par l'AP50, qui évalue la capacité d'un plasma à lyser 50 % des hématies de lapin, en l'absence d'Ig. Ce test reste un examen de seconde intention.

Les dosages protéiques peuvent être réalisés par différentes méthodes (immunodiffusion radiale de Mancini, test de Laurell, ELISA). Il semble toutefois que la néphélométrie apporte les meilleures garanties de sensibilité et de spécificité. En pratique quotidienne seront réalisés les dosages du C3c (catabolite stable du C3) et du C4. La combinaison de l'exploration du CH50 et les dosages du C3c et du C4 suffisent à l'exploration du complément ou à orienter les tests de seconde intention, dans la mesure où les prélèvements auront été réalisés dans les bonnes conditions (figure II.19.2).

► **Fig. II.19.2** Exploration du complément : hiérarchie des tests à proposer en fonction des résultats des dosages fonctionnels (CH50) et protéiques (C3c, C4). ►



## HYPOCOMPLÉMENTÉMIES PRIMITIVES

Les hypocomplémentémies primitives, heureusement rares, sont liées à des anomalies génétiques. Le large panel de fonctions du complément explique la variété des manifestations liées aux déficits protéiques ou fonctionnels (tableau II.19.1). De manière générale, on retiendra que les déficits complets sont les plus symptomatiques. Ils peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital, notamment quand ils concernent les composés centraux comme le C3 et le C5. Ils sont alors responsables des manifestations les plus sévères : infections à répétition dans les premiers âges (déficit en C3), ou dans la seconde enfance (déficit en C5).

**Tableau II.19.1**

Conséquences des déficits primitifs en protéines du complément, protéines régulatrices ou récepteurs pour le complément

| Voie d'activation<br>Composés<br>du complément | Estimation<br>de la fréquence | Déficit génétique                                                     |                       |
|------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                |                               | Majeur                                                                | Mineur                |
| <b>Voie classique</b><br>C1 <sub>qrs</sub>     | +                             | Lupus (LED) et maladies apparentées (maladies « à complexes immuns ») | Infections à pyogènes |

suite ►

|                                              |                                             |                                                                                            |                                  |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| C4                                           | ++<br>(exceptionnel dans sa forme complète) | LED                                                                                        | Infections à pyogènes            |
| C2                                           | +++                                         |                                                                                            | Souvent asymptomatique           |
| <b>Voie alterne</b><br>C3                    | Rare                                        | Infections récurrentes graves à <i>hemophilus</i> , pneumocoque,... (ORL, pulmonaires,...) |                                  |
| Facteur B, Facteur D, Properdine             | Rare                                        | Infections récurrentes à <i>Neisseria</i>                                                  |                                  |
| <b>Voie des lectines</b><br>MBL              |                                             | Infections récurrentes à <i>Neisseria</i>                                                  |                                  |
| <b>Voie finale commune</b><br>C5, C6, C7, C8 | Rare                                        | Infections systémiques récurrentes à <i>Neisseria</i> (méningites)<br>Âge ≥ 15 ans         |                                  |
| <b>Mécanismes de régulation</b>              |                                             |                                                                                            |                                  |
| Inhibiteur de la C1 estérase                 | ++                                          | Angioedème                                                                                 |                                  |
| Facteur H                                    | Rare                                        | Infections récurrentes graves à <i>hemophilus</i> , pneumocoque,... (ORL, pulmonaires,...) | Syndrome urémique et hémolytique |
| Facteur I                                    | Rare                                        | Infections récurrentes graves à <i>hemophilus</i> , pneumocoque,... (ORL, pulmonaires,...) |                                  |
| Protéine S                                   | +                                           | Thromboses récurrentes                                                                     |                                  |
| DAF<br>CD59<br>C8BP                          | +                                           | Hémoglobinurie nocturne paroxystique                                                       |                                  |
| CR1                                          |                                             | Lupus et maladies apparentées                                                              |                                  |
| <b>Récepteurs du complément</b>              |                                             |                                                                                            |                                  |
| CR2, CR3, CR4                                | Rare                                        | Déficits immunitaire sévères                                                               |                                  |

Les déficits en composés précoces de la voie classique de complément (C1, C2, C4) sont plus fréquemment rencontrés. Encore une fois, c'est quand ils sont complets (homozygotes) qu'ils sont les plus symptomatiques. Contrairement aux déficits en composés C3 et C5, ils s'accompagnent rarement de manifestations infectieuses (tableau II.19.1), mais plus fréquemment de manifestations de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux disséminé, ou certaines connectivites. À titre d'exemple, ces manifestations auto-immunes sont retrouvées dans plus de 90 % des déficits complets en C1q, 80 % des déficits complets en C4 (20 cas mondiaux) mais uniquement 30 à 50 % des déficits homozygotes en C2 (1/10 000 individus). Les maladies auto-immunes liées

## DÉFICIT EN INHIBITEUR DE LA C1 ESTÉRASE : L'ANGIOÈDÈME

Le déficit de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-Inh) est responsable de l'angioedème (injustement appelé « œdème angioneurotique », car il n'existe pas de composante neurotique). Sa prévalence est estimée à 1 sur 10 000 naissances. Les manifestations sont liées à l'activation spontanée des premières étapes de la voie classique du complément (activation en « phase fluide » des composés C1, C4, C2, non contrôlée par le C1-Inh). Cette activation spontanée génère la formation du composé « C2 activé » qui possède une activité « kinine-like » à l'origine de l'œdème tissulaire. Le défaut de régulation du système kallikréine-kininogène pourrait également être à l'origine de relargage de kinine et amplifier l'œdème.

### Aspects cliniques

Cet angioedème se caractérise par des œdèmes spontanés, récidivants, de la peau (sans rougeur, ni prurit) et des muqueuses. Les manifestations apparaissent généralement après l'âge de 10 ans. Elles peuvent prendre le masque de crises douloureuses pseudo-chirurgicales quand les œdèmes touchent la muqueuse intestinale. La gravité tient à l'atteinte ORL, avec le risque d'œdème de Quincke, qui engage le pronostic vital. Dans 50 % des cas on retrouve un événement déclenchant (traumatisme physique ou psychologique).

### Origines

Le déficit en C1-Inh peut être d'origine génétique, de transmission héréditaire autosomique dominante (OANH), mais aussi lié à des mutations dans le génome d'un individu (formes sporadiques). Les anomalies géniques peuvent avoir deux conséquences : elles empêchent la production de la protéine C1-Inh (angioedème primitif de type I, correspondant à 85 % des cas) ; L'anomalie génique conduit à la production d'une protéine C1-Inh non fonctionnelle (angioedème primitif de type II, 15 %). Les manifestations cliniques sont les mêmes, les tests biologiques pour distinguer les 2 types de déficits seront, en revanche, différents (figure II.19.2).

Enfin, on ne négligera pas les angioedèmes acquis. Les manifestations cliniques sont identiques mais généralement d'apparition plus tardives (après 40 ans). L'interrogatoire ne retrouve pas de terrain familial et on en connaît trois origines :

la présence d'Ac anti-C1-Inh, qui bloquent le site actif de cette protéine. Ils sont rencontrés dans les pathologies auto-immunes (LED), mais leur présence augurent souvent d'un processus néoplasique, qu'elle peut parfois précéder de plusieurs mois, mais qu'il sera toujours utile de rechercher.

Phénomène de surconsommation de l'inhibiteur, lorsque de très nombreux immuns complexes sont formés (gammopathie monoclonale, par exemple).

Origine médicamenteuse, notamment avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, mais également avec les œstrogènes (chez les femmes jeunes).

### Exploration biologique

Le diagnostic biologique du déficit en C1-Inh peut être fait dans deux circonstances :

– L'exploration biologique pendant la crise d'angioedème montre une consommation du CH50, un taux bas de C', mais un taux physiologique de C3c, liés à

l'activation des premiers composés (C1, C2, C4) de la voie classique du complément. Le dosage protéique de l'inhibiteur montre une diminution du taux du C1-Inh. Des résultats normaux de cette protéine dans un contexte évocateur, peuvent motiver l'exploration fonctionnelle (test de Fong Good Gewurz ou immuno-empreinte montrant la forme clivée du C1-Inh, de 95 kDalton, inactive).

– En période inter-critique, le diagnostic biologique peut être suspecté devant une *diminution isolée des taux protéiques de C4*. Les tests hémolytiques spécifiques (C4 hémolytique) peuvent montrer l'effondrement de l'activité de ce composé, et sa dégradation protéique. Ces résultats doivent motiver les explorations complémentaires (dosage protéique, tests fonctionnels de l'inhibiteur de la C1 estérase, immuno-empreinte).

En cas de résultats biologiques évocateurs, il est impératif de réaliser une enquête familiale pour identifier tous les membres atteints (ascendants, collatéraux, descendants).

Dans les formes acquises, il peut être possible de révéler la présence d'auto-anticorps anti-C1-INH.

## ► **Traitement**

Le traitement des crises d'angioedème est basé sur l'administration IV de concentrés de C1-Inh purifié. En dehors des crises le traitement du déficit en C1-Inh repose sur la prévention des crises d'angioedème. Une prophylaxie peut être proposée en prévision d'un facteur déclenchant (acte chirurgical). Elle repose sur le *Danazol* antigonadotrope qui majore la production hépatique de la protéine. Son administration sera réalisée 5 jours avant, et 3 jours après l'acte, à la dose de 400 mg/j. Une prophylaxie à long terme doit être discutée du fait des effets secondaires de ce traitement (aménorrhée). Elle ne se justifie qu'en cas de crises fréquentes (au moins une crise par mois pendant 6 mois), à la dose minimale efficace (50-300 mg/j).

## ► À RETENIR

L'exploration du complément se réalise sur un tube avec anti-coagulant.

Un CH50 indosable impose la recherche d'un déficit complet en un composé du complément.

Un déficit en inhibiteur de la C1 estérase est suspecté devant une consommation (diminution) isolée de la protéine C4 du complément.



*Connaissances*

***III. Les grandes  
thérapeutiques  
en médecine  
interne***

Les atteintes musculaires peuvent être limitées ou évitées par un régime riche en protides et une activité physique régulière.

– La myopathie cortisonique est d'apparition progressive et indolore. Elle peut survenir après quelques semaines ou après plusieurs mois de traitement et peut toucher les muscles respiratoires. Elle n'est pas liée à la dose reçue.

## ■ **Hyperlipidémie : lipolyse augmentée**

Une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie sont fréquemment rencontrées, associées ou non à une obésité facio-tronculaire. L'aspect cushingoïde est lié à une mauvaise distribution des graisses au niveau du cou, du dos et de la face.

Un régime pauvre en hydrates de carbone et en graisse réduit le risque de survenue de cette modification morphologique.

## ■ **Troubles cutanés**

Acné, hirsutisme, chute de cheveux, atrophie cutanée, retard de cicatrisation, érythrose, vergetures

Les corticoïdes inhibent la synthèse du collagène par les fibroblastes. L'utilisation de corticoïdes par voie générale, mais aussi par voie locale, expose le patient à ces complications cutanées.

Certaines de ces complications sont plus marquées après utilisation de corticoïdes en application ou injection locale (acné).

## ■ **Glaucome**

Il est favorisé par l'existence d'un diabète, d'une myopie ou lorsqu'il existe des antécédents familiaux de glaucome

Un contrôle ophtalmologique annuel systématique permet la recherche d'un glaucome induit.

## ■ **Cataracte postérieure sous-capsulaire**

Survenant rarement en dehors des traitements prolongés de plus de 2 ans mais facteur aggravant d'une cataracte sénile, elle est le plus souvent bilatérale, non réversible, et favorisée par l'existence d'un diabète. Elle justifie une surveillance régulière, surtout chez l'enfant et chez le sujet diabétique.

## ■ **Troubles du sommeil : effet euphorisant, excitation**

Pour réduire le risque de trouble du sommeil, la prise de corticoïdes se fera de préférence le matin, en prise unique ou au plus tard à 16 heures.

## ■ **Tendance maniaque ou dépressive. Aggravation d'une psychose**

– Les accidents neuropsychiques graves sont rares. Il n'existe pas de critères prédictifs de leur survenue. Pour ne pas augmenter leur risque de survenue, l'existence d'un état psychotique non encore contrôlé par un traitement spécifique contre-indique la corticothérapie.

nécessaire en cas de traitement associé par  $\beta 2$ -mimétiques, du fait du risque majoré d'hypokaliémie.

## ► **Allaitement**

- pour des doses inférieures à 20 mg/j d'équivalent de prednisone, le passage dans le lait maternel est négligeable et permet un allaitement normal,
- pour des doses plus fortes, il est recommandé à la mère de nourrir son enfant à distance de la prise du corticoïde (en général, un délai de 4 h est conseillé),
- pour des traitements prolongés à fortes doses, l'allaitement est déconseillé.

## ► **Troisième et quatrième âges**

La fragilité des sujets âgés impose des règles de prescription particulières et une surveillance plus attentive afin de limiter les effets indésirables plus fréquents :

- fragilité cutanée et ecchymoses faciles ;
- cataracte ;
- ostéoporose induite ;
- poussées diverticulaires.

Il faut rechercher rapidement la dose minimale efficace et associer un traitement de seconde ligne dans un but d'épargne cortisonique.

Prescriptions diététiques nécessaires à une corticothérapie prolongée :

- régime limité en sucre d'absorption rapide ;
- régime hyposodé (le régime hyposodé diminue le risque de rétention hydrosodée et donc d'œdèmes des membres inférieurs et d'hypertension) : ne pas saler à la cuisson, supprimer la salière à table, éviter les conserves, les charcuteries, les poissons et viandes fumées, les biscuits apéritifs, les pâtisseries du commerce, les eaux bicarbonatées ;
- régime pauvre en graisses animales et en graisses cuites ;
- ne pas manger entre les repas.

# ► OSTÉOPOROSE CORTISONIQUE

L'ostéoporose cortisonique peut apparaître dès les 3 à 6 premiers mois d'une corticothérapie par voie générale. Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir la diminution de l'absorption digestive du calcium et l'augmentation de son excrétion urinaire, l'hypogonadisme parfois induit mais surtout l'hypermétabolisme à la PTH. Le risque est d'autant plus important qu'existent au préalable d'autres facteurs d'ostéoporose :

- facteurs génétiques : race blanche, antécédents familiaux (morphotype) ;
- facteurs alimentaires : alimentation déficiente en vitamine D et en calcium (surtout à l'adolescence) ;
- facteurs toxiques : tabac (femme), alcool (homme) ;
- sédentarité (défaut d'activité sportive, allongement prolongé, apesanteur) ;
- facteurs iatrogènes : prescription au long cours de corticostéroïdes, d'hormones thyroïdiennes, d'héparine... ;
- facteurs hormonaux : hypogonadismes féminins et masculins ;
- ménopause « précoce » : absence de traitement hormonal substitutif.

Une densitométrie osseuse est conseillée à toutes les femmes de plus de 50 ans pour lesquelles on envisage un traitement corticoïde de plus de 6 mois. Si le T-score est  $< -1$  (ce qui correspond à la définition densitométrique de

l'ostéopénie), le traitement hormonal substitutif doit être proposé, en l'absence de contre-indication associée à la vitamine D, au calcium et aux cures séquentielles de bisphosphonates.

## ► **Prévenir et traiter l'ostéoporose cortisonique**

- maintenir une activité physique quotidienne de 30 à 60 minutes par jour en favorisant les sports en charge ;
- favoriser une alimentation riche en calcium (laitages, eaux de Contrex et Hépar), maintenir un régime pauvre en sels même pour de faibles posologies de corticoïdes (limite à la fuite urinaire du calcium) ;
- signaler le risque de mauvaise tolérance digestive du calcium afin de modifier la prescription au besoin en trouvant une forme galénique mieux tolérée ;
- éviter la prise simultanée de calcium et de bisphosphonates (interférence dans l'absorption, laisser plus de 2 heures d'intervalle) ;
- limiter les facteurs de risque d'ostéoporose associés : suppression de l'intoxication tabagique, alcoolique ;
- proposer à toutes les femmes ménopausées un traitement hormonal substitutif, en l'absence de contre-indication ;
- associer un traitement par étidronate ou résidronate en cas de facteurs de risque d'ostéoporose associés ou d'antécédents de fracture ou de tassement survenus après un traumatisme minime ou spontanément, ou en cas d'ostéopénie densitométrique ;
- rechercher la dose minimale efficace de corticoïdes ;
- en cas d'hypertension artérielle, utiliser de préférence l'hydrochlorothiazide 25 mg/j qui réduit la fuite urinaire du calcium liée aux corticoïdes (contrôler la calcémie car les thiazides peuvent révéler un hyperparathyroïdisme normocalcémique) ;
- tout mettre en œuvre pour faire de l'épargne cortisonique : réduire les doses et les durées d'attaque, rechercher la dose minimale efficace, envisager rapidement des traitements de seconde ligne, proposer des bolus de méthylprednisolone en cas de corticodépendance ou de corticorésistance.

## ► **BOLUS DE CORTICOÏDES**

L'intérêt des bolus de corticoïdes est double :

- obtenir une maîtrise rapide de l'inflammation,
- réduire la dose totale cumulée de corticoïdes : en effet, les bolus de corticoïdes permettent de diminuer la posologie et la durée totale du traitement *per os* ; l'épargne cortisonique qui en résulte permet d'améliorer le rapport efficacité/tolérance.

## ► **Mode d'action**

L'explication du bénéfice durable des bolus de méthylprednisolone reste méconnue et repose vraisemblablement sur l'association d'effets anti-inflammatoires et immunologiques. Il a été montré une diminution rapide et de courte durée de certaines cytokines circulantes, comme l'interleukine 1. Une déplétion en lymphocytes T helpers et cytotoxiques ainsi qu'une diminution du nombre de lymphocytes exprimant les antigènes HLA de classe II dans le liquide synovial est aussi constatée. Ces quelques modifications ne s'observent que durant quelques jours et ne peuvent expliquer à elles seules l'effet durable des bolus.

## ► **Principales indications**

Les bolus sont souvent indiqués après échec du traitement conventionnel. La liste ci-dessous n'est pas exhaustive, certaines indications sont encore en cours de validation :

- Manifestations extrarénales de certaines maladies systémiques : par exemple, dans le lupus érythémateux disséminé l'administration de bolus lors des thrombopénies sévères, des atteintes cérébro-méningées et pulmonaires, entraîne une amélioration rapide des symptômes.
- Polyarthrite rhumatoïde : lors des poussées évolutives, permettant un contrôle rapide des symptômes articulaires et durée de rémission prolongée.
- Certaines vascularites nécrosantes : maladie de Horton, périartérite noueuse, vascularite de Churg et Strauss, maladie de Wegener ; dans les formes les plus sévères, en association éventuelle aux échanges plasmatiques, ils ont une efficacité rapide sur les signes généraux et entraîne une stabilisation des lésions viscérales.
- Traitement d'attaque de certains syndromes néphrotiques associés ou non à une maladie systémique : amélioration de la fonction rénale et des signes cliniques et histologiques.
- Maladies hématologiques et néoplasiques : purpura thrombopénique immunologique, hémopathies malignes.
- Transplantation d'organe : réaction du greffon contre l'hôte après greffe de moelle osseuse ; rejet de greffe rénale.

## ► **Modalités de prescription**

Généralement, le corticoïde utilisé est la méthylprednisolone. La dose chez l'adulte est de 500 à 1 000 mg par bolus ; chez l'enfant, elle est de 15 à 30 mg/kg/jour (fréquemment 1 g/m<sup>2</sup>).

Des doses plus faibles sont parfois utilisées en fonction de l'indication.

L'administration se fait en perfusion intraveineuse lente de 30 minutes à 3 heures (jamais inférieure à 30 minutes). Le soluté utilisé est soit du sérum glucosé à 5 % soit du sérum physiologique à 0,9 %. La quantité de soluté est généralement de 250 à 500 mL.

Le rythme d'administration est très variable ; il est fonction des indications et des équipes : administration quotidienne pendant 3 à 5 jours, administration à jours alternés sur 6 jours (1 jour sur 2), perfusion mensuelle systématique...

L'utilisation d'un bolus mensuel peut dans certaines affections apporter une épargne cortisonique quotidienne et permettre, dans certaines situations sévères (vascularite grave, lupus avec complications viscérales), de diminuer graduellement et sans doute plus rapidement la corticothérapie quotidienne.

## ► **Règles d'administration et de surveillance**

### ► **Administration**

- Les bolus de corticoïdes doivent être administrés en milieu hospitalier.
- La perfusion doit être lente : minimum 30 min (30 min à 3 heures).

Surveillance avant et après administration de chaque bolus

| Clinique                                                                         | Examens complémentaires                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pouls et rythme cardiaque<br>Tension artérielle<br>Température<br>État psychique | Électrocardiogramme<br>Ionogramme sanguin (kaliémie)<br>Étude de la fonction rénale<br>Hémocultures si fièvre |



## ► Tolérance

À efficacité et à doses totales égales, les bolus de méthylprednisolone permettent de diminuer les signes d'hypercorticisme, le retentissement surrénalien et l'incidence des problèmes infectieux d'une corticothérapie prolongée *per os*.

Les bolus de méthylprednisolone sont en général bien tolérés si l'on respecte les modalités de perfusion et les contre-indications de toute corticothérapie systémique.

Les complications graves sont peu fréquentes.

## ► Complications cardiovasculaires

– L'hypertension artérielle : le plus souvent transitoire. Un traitement antihypertenseur permet une normalisation rapide des chiffres tensionnels.

– Troubles du rythme cardiaque : quelques rares cas de mort subite ont été rapportés. Elles semblent liées à une vitesse de perfusion trop rapide (moins de 30 minutes), à des troubles de la kaliémie associés à des anomalies cardiaques préexistantes. L'administration lente de la perfusion, l'apport systématique de potassium et la surveillance prolongée sous scope permettent d'éviter ces complications gravissimes.

Ischémie, angor, infarctus du myocarde : la responsabilité directe des bolus reste difficile à déterminer.

## ► Complications infectieuses

Leurs survenues sont liées à l'existence de pathologies prédisposantes et à l'association de certains traitements favorisant (traitements immunosuppresseurs). Les infections graves restent rares.

## ► Divers

– Troubles osseux : le risque d'ostéonécrose aseptique n'est pas majoré par rapport à la corticothérapie *per os*. Les risques d'ostéoporose cortisonique apparaissent très faibles.

– Complications neuropsychiques sévères : crise convulsive, hémiplégie, état psychotique aigu ; elles sont rares et imprévisibles, toutefois un antécédent psychiatrique constitue un facteur de risque.

– Troubles mineurs : les malades peuvent signaler des troubles mineurs régressant rapidement après les bolus, nausées, douleurs abdominales, sensation de malaise, flush, céphalées, arthralgies, sensation de goût métallique, surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil.



# Les immuno- suppresseurs en médecine interne

VIVIANE QUEYREL

- LE CYCLOPHOSPHAMIDE
- LE MÉTHOTREXATE
- L'AZATHIOPRINE
- LA CICLOSPORINE
- LES INFECTIONS LORS DE TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS EN MÉDECINE INTERNE

En médecine interne les immunosuppresseurs sont utilisés dans deux conditions : soit en première intention, lorsque la pathologie systémique est d'emblée grave menaçant le pronostic vital ou la fonctionnalité d'un organe noble : le cœur, le rein, le système nerveux central, le poumon (le plus souvent ceci concerne le neurolupus, les néphropathies lupiques, les micropolyangéites et la PAN, et les angéites nécrosantes comme la maladie de Wegener), soit en deuxième intention, lorsque la pathologie est corticorésistante ou devient corticodépendante, ou lorsque les doses de corticoïdes administrées sont trop importantes (les immunosuppresseurs permettent une épargne cortisonique). Si l'efficacité de ces molécules est bien démontrée dans certaines pathologies, la faible incidence de ces pathologies rend difficile les études à grande échelle. Ainsi les immunosuppresseurs sont utilisés dans des formes graves malgré l'absence de preuve statistique d'efficacité. Toute prescription de ces molécules immunosuppressives nécessite un rapport bénéfice/risque iatrogène positif, et une surveillance stricte de l'efficacité du traitement et de la survenue d'effets indésirables pouvant être graves et menacer le pronostic vital.

## ■ LE CYCLOPHOSPHAMIDE (CP)

– **Définition** : le CP (*Endoxan*) est un agent alkylant de la famille des moutardes azotées, prescrit en médecine interne dans les formes graves de pathologies systémiques.

– **Mode d'administration** : il existe sous deux formes, injectable et orale. Les posologies utilisées en médecine interne sont moindres que dans les autres indications : *per os* : 2 à 3 mg/kg/j ; perfusions IV de 0,5 à 0,8 g/m<sup>2</sup>/2 à 6 semaines. La forme IV permet de délivrer des doses moins importantes que *per os* et est donc moins toxique.

– **Pharmacocinétique** : le CP doit être transformé en métabolites actifs (moutarde phosphoramidée) par le foie. L'acroléine est le métabolite urotoxique ; il franchit la barrière hématoencéphalique et la barrière placentaire, et diffuse dans le lait. L'excrétion du CP est essentiellement **urinaire**, en partie sous forme d'acroléine.

- **Mode d'action** : il agit sur l'immunité cellulaire et humorale.
- **Les interactions médicamenteuses** sont répertoriées dans le tableau III.2.I. Le CP peut également modifier les effets de certaines molécules : majoration de l'effet hypoglycémiant de l'insuline et des hypoglycémiantes oraux, diminution de l'absorption digestive de la digoxine, augmentation de la toxicité de l'amidopyrine.

**Tableau III.2.I**

| <b>Induction enzymatique</b><br><i>Augmentation des métabolites</i><br><i>Diminution de la demi-vie</i> | <b>Inhibition enzymatique</b><br><i>Diminution des métabolites</i><br><i>Augmentation de la demi-vie</i>                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifampicine<br>Phénytoïne<br>Phénobarbital<br>Corticoides (après 12 jours de traitement)                | Allopurinol<br>Morphine<br>Thiocétamides<br>Métopyrone<br>Progestérone<br>Quinine, chloroquine<br>Chloramphénicol<br>Déoxycorticostérone<br>Triiodothyronine<br>Chlorpromazine<br>Cimétidine |

- **Les indications en médecine interne** : le CP est toujours utilisé en association à une corticothérapie.

Les indications pour lesquelles l'efficacité est prouvée sont les suivantes :

- Polyarthrite rhumatoïde (dans ses formes graves ou compliquées).
- Néphropathies lupiques (glomérulonéphrites prolifératives).
- Formes graves de périartérite noueuse non liée au VHB.
- Micropolyangéites, angéites nécrosantes (maladie de Wegener grave).

Les indications pour lesquelles l'intérêt du traitement ne repose que sur des observations isolées, mais qui doivent être envisagées si le traitement classique est inefficace ou en cas de formes graves sont les suivantes :

- Maladie de Still de l'adulte.
- Sarcoïdose.
- Polychondrite atrophante.
- Rhumatisme inflammatoire chronique, notamment pondylarthrite ankylosante.
- Syndrome de Goodpasture.
- Immunisations anti-facteur VIII.
- Uvéites associées aux maladies auto-immunes.
- Œdème angioneurotique acquis.

- **Contre-indications** : insuffisance médullaire sévère, cystite hémorragique préexistante, allergie connue au cyclophosphamide, grossesse ou allaitement.

- **Précaution d'emploi** :

- Les patients des 2 sexes doivent suivre une contraception pendant le traitement et pendant les 3 mois suivant l'arrêt.
- La prudence est recommandée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Avant de débuter le traitement les infections doivent être recherchées et contrôlées.

- **Toxicité, complications** : la majorité des effets indésirables sont dose-dépendants. Les effets indésirables fréquents, survenant dans 10 % des cas ou plus, sont les suivants :

## LE MÉTHOTREXATE (MTX)

– **Définition** : le MTX (*Lédertrexate, Méthotrexate Roger Bellon, Novatrex*) est un analogue et antagoniste de l'acide folique. En médecine interne il est le plus souvent prescrit en complément d'une corticothérapie dans des pathologies graves ou en vue d'épargne cortisolique.

– **Mode d'administration** : en médecine interne seules les voies intramusculaire, intraveineuse et orale sont utilisées. Les posologies sont moindres que dans les indications d'oncologie : soit de 7,5 à 45 mg/semaine, en 3 prises espacées de 12 heures (soit 0,1 à 0,7 mg/kg/semaine).

– **Pharmacocinétique** : le MTX est lié aux protéines à 60 %, et a une bonne diffusion tissulaire. Le passage dans le LCR est faible. Le MTX est faiblement métabolisé sous forme active. L'élimination est rénale à 70 %.

– **Mode d'action** : le MTX est immunosuppresseur : les mécanismes cellulaires de l'immunosuppression induite par de faibles doses de MTX sont mal connus.

– **Les interactions médicamenteuses** : hormis les interactions avec d'autres agents anticancéreux, l'activité et/ou les concentrations du MTX peuvent être modifiées par tout médicament ayant une fixation protéique élevée (la fraction libre du MTX est donc augmentée, d'où une toxicité hématologique et rénale accrue), en particulier les AINS, les salicylés et les AVK. L'association au Cotrimoxazole est contre-indiquée en raison de la potentialisation de l'effet myélotoxique. Toute association médicamenteuse doit être prudente et nécessite une surveillance vigilante des effets indésirables et de la toxicité du MTX.

– **Indications en médecine interne** :

- *Indication dans lesquelles l'efficacité du MTX est prouvée par des études contrôlées* : la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis de l'adulte étendu à plus de 50 % de la surface corporelle et résistant aux traitements classiques, l'érythrodermie psoriasique, et le psoriasis pustuleux.

- *Indications pour lesquelles on ne dispose pas d'étude contrôlées* : la maladie de Horton (7,5 mg/semaine), certaines arthrites chroniques juvéniles, la maladie de Still de l'adulte, les spondylarthropathies avec atteinte systémique ou sévères sur le plan articulaire, les lupus à forme articulaire corticorésistante, les dermato- et polymyosites corticorésistantes ou corticodépendantes (doses utilisées : jusqu'à 50 mg/semaine), certaines vascularites comme le syndrome de Cogan, en protocole dans les rechutes de maladies de Wegener ou dans les formes localisées, la sarcoïdose (notamment avec atteinte neurologique), l'histiocytose X et les colites inflammatoires.

– **Contre-indications** : le méthotrexate est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire ou rénale chronique, d'hépatopathie évolutive, s'il existe une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie, devant des infections aiguës ou chroniques, en cas de pathologie grave néoplasique, d'alcoolisme chronique, lors de grossesse et d'allaitement, en cas d'hypersensibilité au traitement.

– **Précautions d'emploi** : utiliser une contraception efficace durant toute la durée du traitement et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du MTX. La conservation de sperme est également préférable avant la mise en route du traitement.

– **Toxicité, effets indésirables, surveillance** : ils dépendent de la dose et de la durée du traitement par MTX, de l'existence d'une carence en folates, d'un âge avancé, d'une insuffisance rénale.

- Toxicité digestive : mucite, érosions bucales, nausées, vomissements. La prévention des mucites se fait par administration de folates (2,5 à 5 mg/semaine 24 après le MTX) ;

- Hypersensibilité au produit : photosensibilisation et hyperthermie ;

- Alopécie : il s'agit plutôt ici d'une raréfaction du cheveu ;

- Toxicité cutanée : érythème, prurit, desquamation palmo-plantaire, urticaire, vascularite ;
- Toxicité oculaire (pour de fortes doses) : il s'agit de conjonctivite, de photophobie, de douleurs oculaires (traitement par collyre à base de méthylcellulose) ;
- Toxicité hématologique (5 à 30 %) : toutes les lignées sont touchées, et la toxicité est favorisée par l'insuffisance rénale, l'administration concomitante de *Bactrim*, l'âge avancé. Le monitoring de la NFS est indispensable ;
- Toxicité hépatique : ictère, hépatite cytolytique ou cholestatique, cirrhose. La surveillance du bilan hépatique (1/semaine puis 1/mois) est nécessaire ;
- Toxicité pulmonaire : une pneumopathie interstitielle peut survenir au cours de la première année de traitement, elle nécessite un bilan spécifique en cas de signes pulmonaires. Elle est rarement mortelle si le traitement est interrompu en temps utile. Une corticothérapie est généralement mise en place avec de bons résultats.
- Les infections : infections chez un patient neutropénique, infections communautaires graves, infections opportunistes.
- Les néoplasies induites par le MTX : elles sont rares (syndromes lymphoprolifératifs pouvant régresser à l'arrêt du traitement).

#### *Le méthotrexate en pratique*

- Inhibiteur de la synthèse des purines par inhibition des folates.
  - Utilisé surtout dans la PR, le psoriasis, la maladie de Horton et la polymyosite.
  - Contraception efficace.
  - Nombreuses interactions médicamenteuses avec risque d'augmentation de la toxicité : AINS, salicylés, cotrimoxazole.
  - Toxicité **digestive, médullaire, hépatique et pulmonaire**.
- Surveillance et prévention
- **Traitement par folates** : diminue la toxicité digestive et peut être hématologique.
  - **Monitoring du bilan hépatique** une fois par semaine les deux premiers mois de traitement puis une fois par mois ; biopsie hépatique si dose cumulée > 1 500 mg ou si anomalie biologique persistante.
  - Être vigilant et rechercher les **signes de toxicité pulmonaire** : gaz du sang et radiographie pulmonaire.
  - **Surveillance hématologique** hebdomadaire puis mensuelle ou si fièvre.
  - Être attentif à tout signe infectieux même atypique : attention aux **infections opportunistes**.

## L'AZATHIOPRINE (AZA)

- **Définition** : l'AZA (*Immurel*, *Imuran*) est une thiopurine, analogue de l'hypoxanthine.
- **Mode d'administration** : Les posologies en médecine interne sont moindres que celles utilisées en transplantation d'organe, de 1 à 2,5 mg/kg/j en 1 à 3 prises *per os*.
- **Pharmacocinétique** : l'AZA est transformée en 6-mercaptopurine, elle-même transformée par l'*hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (HGPRT)* en acide thio-inosinique, métabolite actif, et par la *xanthine oxydase* en acide thiopurine, métabolite inactif. L'élimination est essentiellement urinaire. La molécule passe la barrière placentaire.
- **Mode d'action** : l'AZA est immunosuppresseur par action préférentielle sur les lymphocytes T.



- **Les interactions médicamenteuses** : l'azathioprine est un analogue structural de l'allopurinol (*Zyloric*), inhibiteur de la xanthine-oxydase. L'allopurinol (association déconseillée) inhibe l'inactivation de l'azathioprine.
- **Les indications en médecine interne** : il est utilisé en association ou en relais d'une corticothérapie en cas de corticorésistance ou dépendance. Ses indications les plus fréquentes sont : les hépatites auto-immunes, en association à une corticothérapie ; la PR sévère ; le lupus érythémateux systémique (néphropathies lupiques et formes sévères de lupus sans atteinte viscérale grave) ; certaines dermato et polymyosites ; le syndrome de Goodpasture ; les thrombopénies et anémies auto-immunes associées ou non au à un lupus ; les formes sévères de polychondrite atrophique ; le syndrome de Churg et Strauss ; la maladie de Behçet (formes oculaires) ; les uvéites auto-immunes ; la maladie de Crohn en prévention des rechutes ; les cryoglobulinémies symptomatiques.
- **Contre-indications** : grossesse et allaitement ; hypersensibilité au produit.
- **Précautions d'emploi** : pas d'exposition solaire, diminuer la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou si association avec l'allopurinol ; surveillance hématologique.
- **Toxicité** : globalement l'azathioprine est bien tolérée, à des posologies  $< 2,5$  mg/kg/j.
  - Toxicité digestive : nausées et vomissements sans retentissement important.
  - Toxicité hématologique (dans 50 % des cas) : neutropénie réversible lors de la réduction de la posologie, thrombopénies et anémies. La surveillance de la NFS est indispensable (le génotypage de la thiopurine méthyltransférase (TPMT) pourrait aider à la surveillance : un déficit homozygote en TPMT est associé à un risque accru de myélotoxicité).
  - Hypersensibilité à l'azathioprine.
  - Hépatite et pancréatite sont exceptionnelles.
  - Pouvoir oncogène : les cancers décrits en transplantation d'organe ne sont pas retrouvés en médecine interne ; une augmentation des cancers du col utérin et des leucémies serait constatée.

#### L'Immurel en pratique

Analogue des bases puriques, cytotoxique et immunosupresseur

Largement utilisé en transplantation d'organe

Dans certaines maladies auto-immunes

Généralement bien supporté

Toxicité surtout hématologique

Toxicité potentialisée par l'allopurinol (*Zyloric*)

#### Surveillance

NFS bimensuelle

S'assurer de la bonne fonction hépatique et rénale

Attention à l'hypersensibilité : arrêt du traitement si fièvre, rash, hypotension.

Éviter l'association avec l'allopurinol

Attention aux épisodes de fièvre : rechercher une leucopénie ; penser aux infections opportunistes

## LA CICLOSPORINE (CSA)

- **Définition** : la ciclosporine (*Sandimmun*, *Néoral*) est une protéine extraite d'un champignon, chef de file des immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organe elle est utilisée dans des indications ciblées en médecine interne.
- **Mode d'administration** : administrée en 2 prises par jour *per os*.

Tableau récapitulatif des principales toxicité des Immunosuppresseurs utilisés en médecine interne

| Toxicité                     | Cyclophosphamide | Méthotrexate | Azathioprine | Cyclosporine |
|------------------------------|------------------|--------------|--------------|--------------|
| Infection                    | oui              | oui          | oui          | oui          |
| Insuffisance médullaire      | 50 à 100 %       | 5 à 30 %     | 5 à 30 %     | non          |
| Leucémie, lymphome           | 1 à 2 %          | indéterminé  | indéterminé  | indéterminé  |
| Alopécie                     | 5 à 50 %         | 1 à 20 %     | 1 à 10 %     | non          |
| Nausées, vomissements        | 5 à 100 %        | 2 à 50 %     | 5 à 20 %     | non          |
| Mucite                       | 1 %              | 5 à 30 %     | 5 à 20 %     | non          |
| Cytolyse hépatique           | < 1%             | 1 à 10 %     | non          | non          |
| Fibrose hépatique            | non              | 1 à 25 %     | non          | non          |
| Toxicité pulmonaire          | < 1%             | 1 à 10 %     | non          | non          |
| Tératogénicité               | oui              | oui          | indéterminé  | indéterminé  |
| Toxicité rénale irréversible | non              | non          | non          | 0 à 10 % ; D |
| Toxicité urothéliale         | 1 à 50 %         | non          | non          | non          |
| Carcinome vésical            | 1 à 6 %          | non          | non          | non          |
| HTA                          | non              | non          | non          | 20 à 50 %    |
| Rash                         | 1 à 5 %          | 1 à 20 %     | 1 à 20 %     | 5 à 20 %     |

## LES INFECTIONS LORS DE TRAITEMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS EN MÉDECINE INTERNE

Les patients porteurs d'une maladie auto-immune traitée par immunosuppresseurs ont au moins deux raisons de présenter des infections graves : la maladie en elle-même et son traitement. On peut distinguer 3 grands types d'infections :

– **Les infections communautaires** survenant chez des patients immuno-déprimés : sinusites, pneumopathies, infections urinaires ou cutanées à germes communautaires. Ce risque infectieux nécessite un dépistage à chaque consultation. Le traitement ne doit pas attendre la confirmation bactériologique, car tout retard thérapeutique de ces infections bactériennes peut être fatal, en particulier en cas d'infections par le pneumocoque, potentiellement fulminantes. L'antibiothérapie sera donc probabiliste en fonction du site et du germe suspecté. Un contrôle clinique, biologique et radiologique est impératif. L'hospitalisation des patients présentant une pneumopathie est systématique.

– **Les infections du sujet neutropénique** sont particulièrement graves, le plus souvent causées par des bactéries endogènes. Ainsi tout patient neutropénique et fébrile devra être hospitalisé en urgence, afin de mettre en route une antibiothérapie à large spectre, probabiliste, initialement, secondairement adaptée au germe retrouvé, après prélèvements multiples.

– **Les infections opportunistes** participent largement à la mortalité et à la morbidité des pathologies rencontrées en médecine interne. Il peut s'agir d'infections bactériennes, en particulier à germes intracellulaires, à mycobactéries. La tuberculose prend volontiers des formes très atypiques. L'IDR n'est pas



d'un grand secours étant donnée l'immunodépression ; les prélèvements multiples parfois réalisés au cours d'explorations invasives doivent être pratiqués. On est parfois amené à mettre en route un traitement d'épreuve. L'actinomycose, la nocardiose sont également retrouvées avec des formes particulièrement disséminées. Les *infections parasitaires* sont également redoutées, en particulier la *Pneumocystose* pulmonaire. Celle-ci survient en particulier sous cyclophosphamide lorsque le chiffre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. Ce risque justifie la prescription d'une prophylaxie primaire de la *Pneumocystose* par *Bactrim*. Les *infections à levures et/ou à moisissures* : de la candidose bucale banale à la candidose disséminée en passant par les onychomycoses. Enfin l'*aspergillose* est à l'origine de pathologies variées pouvant être fatales rapidement en particulier en cas d'*aspergillose* pulmonaire. Les *infections virales* sont également fréquentes et peuvent être graves. Il s'agit surtout d'infections à herpès virus : herpès récidivant qui doit être traité par acyclovir ou par valacyclovir ; zonas particulièrement sévères, étendus et nécrotiques, qui laissent des séquelles douloureuses invalidantes nécessitant la prescription d'un traitement par acyclovir IV. Ce virus ont la particularité de provoquer des pneumopathies sévères. L'infection à CMV peut également prendre des formes diverses : fièvres, pneumopathies, myélites, colites.

La gravité potentielle de ces infections, la diversité et l'atypie de leur présentation (en particulier le caractère non fébrile) justifient un bilan exhaustif pour mettre en évidence à tout prix l'agent infectieux en cause, afin de mettre en route le traitement adapté.

# Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

# 3

ÉLISABETH SOLAU, RENÉ-MARC FLIPO

- MÉCANISMES D'ACTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS
- LES CLASSES D'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS
- MODES D'ADMINISTRATION
- EFFETS INDÉSIRABLES
- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
- LA PRESCRIPTION EN PRATIQUE

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) regroupent un ensemble hétérogène de médicaments (parmi eux, l'acide acétique salicylique, que nous ne traiterons pas au cours de ce chapitre) capables de lutter contre l'inflammation. Ils sont aussi antalgiques et antipyrétiques. De ce fait, ils sont utilisés au long cours dans de nombreuses affections rhumatologiques, mécaniques ou inflammatoires, mais aussi dans le traitement de la douleur en général et cancéreuse ou ORL en particulier. Devant le rôle primordial des prostaglandines dans la genèse de l'inflammation, c'est l'inhibition de leur synthèse qui est le mode d'action retenu de la plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cependant, la toxicité notamment gastriques des AINS a orienté la recherche vers une inhibition plus ciblée de l'inflammation, donnant naissance aux anti-cox-2, récemment commercialisés en France.

## MÉCANISMES D'ACTION

Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines qui par leurs propriétés vasodilatatrices, pyrogènes et algogènes, sont des médiateurs de la réaction inflammatoire. L'inhibition de la synthèse des prostaglandines s'effectue grâce au blocage de la cyclo-oxygénase. Mais s'il existe des prostaglandines pro-inflammatoires d'autres sont responsables de l'homéostasie et cette dichotomie dans l'action des prostaglandines se retrouve au niveau des cyclo-oxygénases. En effet, on sait aujourd'hui qu'il existe au moins deux formes de cyclo-oxygénase (cox). La cox-1, constitutive, responsable de la production des prostaglandines nécessaires à la cytoprotection gastrique ou dans la régulation du flux sanguin rénal, et la cox-2, inducible, impliquée dans la synthèse des prostaglandines lors de la réaction inflammatoire. Certains tissus expriment physiologiquement la cox-2, comme le cerveau, le rein et les follicules pré-ovulatoires. Les AINS classiques inhibent la cyclo-oxygénase de types 1 et 2 (figure III.3.1), ce qui explique leur toxicité gastrique et rénale. L'inhibition spécifique de la cox-2 permet de considérer le risque de survenue d'un ulcère sous coxib comme comparable à celui d'un placebo ( $\leq 5\%$ ), contre 15 à 25 % avec les AINS classiques.

## MODES D'ADMINISTRATION

Ils se prescrivent le plus souvent par *voie orale*. Il existe des formes à libération prolongée permettant une réduction des prises, notamment dans les pathologies chroniques.

- Les *formes rectales* sont peu utilisées en France, elles ne diminuent pas le risque de complications digestives mais peuvent être utiles chez l'enfant.
- La forme injectable est prescrite dans les pathologies aiguës.
- La voie locale fait appel aux gels (*Niflugel, Voltarène emulgel, Ketum, Geldène...*) et aussi au patch : *Flector tissugel* : ils sont largement prescrits dans les tendinites mais aussi dans les arthroses des petites et grosses articulations.

## EFFETS INDÉSIRABLES

– *Digestifs* : il s'agit d'effets secondaires parfois bénins, comme des épigastalgies, des nausées ou des douleurs abdominales. Lorsque la symptomatologie s'accroît, elle peut révéler un ulcère gastro-duodénal et ceci quelle que soit la classe d'AINS classique. Ces effets secondaires seraient néanmoins plus fréquents avec la phénylbutazone et l'indocid et moindre avec l'ibuprofène. Des ulcères gastro-duodénaux, survenant dans 25 à 30 % des cas et parfois dès les 8 premiers jours de prescription, peuvent conduire à des accidents graves voire mortels, comme la perforation ou l'hémorragie digestives. L'existence de facteurs de risque comme l'âge supérieur à 65 ans, un antécédent d'ulcère gastro-intestinal ou la coprescription de l'aspirine doit conduire à la prescription d'un protecteur gastrique. Deux médicaments ont actuellement l'AMM dans cette indication : le misoprostol (*Cytotec* ou *Artotec* qui associe du diclofenac) et l'oméprazole (*Mopral, Zoltum*). En ce qui concerne les anti-cox 2, il n'y a lieu de prescrire a priori un protecteur gastrique (selon les recommandations des produits) que s'il existe un antécédent récent d'ulcère gastro-intestinal ou de complication grave (hémorragie ou perforation). Par contre la coprescription d'un AINS avec l'aspirine nécessite l'adjonction d'un protecteur gastrique.

– *Rénaux* : la néphropathie tubulo-interstitielle aiguë, survenant en début de traitement chez des sujets âgés, déshydratés ou en cas d'association à un traitement diurétique ou par inhibiteur de l'enzyme de conversion, régresse à l'arrêt du traitement.

Une nécrose papillaire a été rapportée lors de l'utilisation de l'indométacine, de l'ibuprofène, du fénoprofène et de l'acide ménéfamique.

– *Hématologiques* : l'agranulocytose est possible lors d'un traitement par phénylbutazone et justifie les restrictions de prescriptions rappelées plus haut. L'augmentation du temps de saignement, par inhibition de l'agrégation plaquettaire, se voit avec tous les AINS classiques mais pas avec les coxibs, respectant la voie des cox 1. Les coxibs n'exerçant aucun effet antiagrégant plaquettaire, il faudra donc être particulièrement prudent chez les sujets ayant des facteurs de risque cardio-vasculaire. Un traitement adapté, notamment de type aspirine, doit être proposé chez ces patients. Moyennant de telles précautions, il n'y a à l'heure actuelle aucun risque démontré d'augmentation significative de la fréquence de survenue d'accidents cardiaques ou cérébraux chez les sujets traités par célécoxib et rofécoxib.

– *Hépatiques* : les hépatites sont soit cholestatiques d'origine immunoallergique et réversibles à l'arrêt, soit cytolytiques d'origine toxique associées à une réaction

générale d'hypersensibilité (rash, troubles hématologiques, néphrite) et pouvant menacer le pronostic vital.

– *Cutanéo-muqueuses* : les manifestations allergiques cutanées sont fréquentes (1 à 2 %) et nécessitent l'arrêt du traitement. Plus rares mais aussi plus graves sont les syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson, surtout rapportés avec la phénylbutazone, les indoliques, le piroxicam, le diclofénac.

– *Autres effets indésirables* :

- *Infectieux* : les AINS ne doivent pas être prescrits lors d'un érysipèle ou lors d'un épisode infectieux sévère non maîtrisé par les antibiotiques.
- *Asthme* : réaction d'hypersensibilité, il est secondaire à l'augmentation de la synthèse des leucotriènes lors du blocage des cyclo-oxygénases.
- *Ototoxicité et troubles neurosensoriels* ont été signalés surtout avec l'indométacine.
- La prescription des AINS classiques est *contre-indiquée chez la femme enceinte* à partir du 6<sup>e</sup> mois. Avec le celecoxib, cette contre-indication vaut pendant toute la grossesse (tératogène chez l'animal).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Elles sont nombreuses et secondaires à leur forte liaison avec leurs protéines porteuses. Les principales sont les anticoagulants, tant pour les AINS classiques que pour les coxibs, d'où la nécessité de surveiller le taux de prothrombine (TP) et l'INR si l'association s'avère indispensable. De même, avec les sulfamides, la glycémie devra être contrôlée pour éviter un coma hypoglycémique. Par contre, il n'y a pas, à l'heure actuelle, d'argumentaire sérieux pour déconseiller l'association AINS et dispositif intra-utérin.

Tableau 112-4

Interactions médicamenteuses et AINS

| Médicaments associés                  | Risque de l'interaction                | Mesure à prendre                         |
|---------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|
| Anticoagulants                        | Augmentation du risque hémorragique    | Surveillance du TP et INR                |
| Sulfamides                            | Augmentation de l'effet hypoglycémiant | Surveillance de la glycémie              |
| Diurétiques                           | Insuffisance rénale                    | AINS déconseillés (sinon, hydrater)      |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion | Insuffisance rénale                    | AINS déconseillés                        |
| Lithium                               | Risque de surdosage                    | Contrôler la lithémie                    |
| Méthotrexate (MTX)                    | Augmentation du risque hématologique   | AINS contre-indiqués si MTX à forte dose |
| Ticlopidine                           | Risque hémorragique                    | AINS déconseillés                        |
| Aspirine à faible dose.               | Ulcères gastro-intestinaux             | Prescription d'un protecteur gastrique   |

# Immunoglobulines polyvalentes

# 4

PIERRE-YVES HATRON

- INDICATION DES IMMUNOGLOBULINES DANS LES DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE
- INDICATION DES IMMUNOGLOBULINES DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES
- TOLÉRANCE ET EFFETS SECONDAIRES

Les immunoglobulines intraveineuses (IgG) sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines G humaines, obtenues après échanges plasmatiques d'un grand nombre de donneurs sains. Elles sont utilisées depuis les années 50 dans les traitements des déficits de l'immunité humorale, qu'ils soient acquis ou primitifs. C'est en 1981 que l'on découvrit par hasard leur effet immunomodulateur par leur effet bénéfique sur des thrombopénies auto-immunes de patients traités par immunoglobulines pour un déficit de l'immunité humorale associé. Depuis cette époque, leurs indications dans les maladies auto-immunes se sont considérablement étendues, mais beaucoup d'entre elles font encore l'objet d'études prospectives. Sur le tableau III.4.1 figurent les différents produits utilisables actuellement en France et bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Tableau III.4.1

## Les différentes immunoglobulines humaines disponibles par voie veineuse

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom déposé   | <i>Endobuline</i>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Composition  | Immunoglobuline : 0,5 g/10 mL – 1 g/20 mL – 2,5 g/50 mL – 5 g/100 mL – 10 g/200 mL<br>Substances auxiliaires : chlorure de sodium : 3 mg/mL de solution à 5 % ; glucose : 50 mg/mL ; eau ppi : qs                                                                                   |
| Présentation | Lyophilisat et solution pour usage parentéral pour perfusion avec dispositif de reconstitution et nécessaire pour perfusion                                                                                                                                                         |
| Laboratoire  | Laboratoire Immuno France                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Nom déposé   | <i>Gammagard</i>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Composition  | Immunoglobuline : 2,5 g/50 mL – 5 g/96 mL – 10 g/192 mL<br>Substances auxiliaires : glycine : 22,5 mg/mL de solution à 5 % ; sodium : 120-188 mEq/L ; chlorure : 130-198 mEq/L ; glucose : 0,1-0,2 g/mL ; albumine humaine : 1,5-3 mg/mL ; PEG 3350 PB : 0,2-2 mg/mL ; eau ppi : qs |
| Présentation | Poudre et solvant pour solution pour perfusion avec dispositif de reconstitution et nécessaire pour perfusion                                                                                                                                                                       |
| Laboratoire  | Laboratoire Baxter                                                                                                                                                                                                                                                                  |

suite ►

|              |                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nom déposé   | <i>Sandoglobuline</i>                                                                                                                                                                                  |
| Composition  | Immunoglobuline : 1 g – 3 g – 6 g – 12 g<br>Substances auxiliaires : saccharose : 1,67 g/g d'IgIV ; chlorure de sodium : 20 mg/g d'IgG (Na <sup>+</sup> : 7,86 mg/g d'IgG)                             |
| Présentation | Lyophilisat et solvant pour solution pour perfusion (IV) avec dispositif de reconstitution et nécessaire pour perfusion                                                                                |
| Laboratoire  | Laboratoires Novartis                                                                                                                                                                                  |
| Nom déposé   | <i>Tégéline</i>                                                                                                                                                                                        |
| Composition  | Immunoglobuline : 0,5 g/10 mL – 2,5 g/50 mL – 5 g/100 mL – 10 g/200 mL<br>Substances auxiliaires : chlorure de sodium : 2 mg/mL de solution reconstituée à 5 % ; saccharose : 100 mg/mL ; eau ppi : qs |
| Présentation | Lyophilisat et solvant pour solution pour perfusion avec dispositif de reconstitution et nécessaire pour perfusion                                                                                     |
| Laboratoire  | Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)                                                                                                                                    |
| Nom déposé   | <i>Octagam</i>                                                                                                                                                                                         |
| Composition  | Immunoglobuline : 2,5 g – 5 g – 10 g<br>Substances auxiliaires : maltose et eau                                                                                                                        |
| Présentation | Solution injectable pour perfusion                                                                                                                                                                     |
| Laboratoire  | Octapharma                                                                                                                                                                                             |

## INDICATION DES IMMUNOGLOBULINES DANS LES DÉFICITS DE L'IMMUNITÉ HUMORALE

Les immunoglobulines représentent le traitement substitutif du déficit, qu'il soit primitif ou secondaire, quantitatif ou qualitatif

### ► **Déficits de l'immunité humorale primitifs**

Ils se manifestent par des infections bactériennes, récidivantes, notamment des voies aériennes supérieures ou inférieures. Dans l'agammaglobulinémie liée à l'X, ou maladie de Bruton, l'hypogammaglobulinémie est totale, les épisodes infectieux surviennent dès la première année de vie. Au contraire, dans l'hypogammaglobulinémie commune variable, les premières manifestations surviennent beaucoup plus tardivement, au cours de la deuxième ou troisième décennies de la vie. Le traitement par immunoglobulines a pour but d'assurer un taux d'IgG résiduel, avant l'administration suivante d'immunoglobulines, d'au moins 4 à 6 g/L. La posologie habituellement préconisée est de 0,2 à 0,4 g/kg en perfusion intraveineuse, toutes les trois semaines, parfois après une dose de charge initiale de 0,4 à 0,8 g/kg s'il existe une infection évolutive. Un dosage du taux sérique d'IgG avant chaque perfusion est indispensable, au moins dans les premiers mois du traitement, pour adapter la dose et l'intervalle de perfusion.

En cas de déficit complet en IgA, il est indispensable d'utiliser une préparation d'immunoglobulines dépourvue d'IgA, pour éviter la survenue d'une sensibilisa-



tion avec production d'anticorps anti-IgA et d'un choc anaphylactique (*Gamma-gard*).

## ■ **Déficits acquis de l'immunité**

Les immunoglobulines polyvalentes substitutives peuvent également être utilisées en cas d'infections récidivantes au cours des hypogammaglobulinémies liées aux leucémies lymphoïdes chroniques ou au myélome. Elles sont également utilisées lors des infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.

# ■ INDICATION DES IMMUNOGLOBULINES DANS LES MALADIES AUTO-IMMUNES

## ■ **Mode d'action**

En raison de leur mode de préparation, les immunoglobulines contiennent l'ensemble des réactivités anticorps observées chez les individus sains, vis-à-vis des antigènes extérieurs, des auto-anticorps et des anticorps anti-idiotypes dirigés contre ces auto-anticorps. Les mécanismes d'action des immunoglobulines sont multiples :

- blocage des récepteurs Fc présents à la surface des leucocytes : ce mécanisme est vraisemblablement prédominant dans le traitement des cytopathies auto-immunes ;
- diminution de l'action du complément sérique ;
- modulation de la synthèse et de la libération de différentes cytokines ;
- neutralisation des auto-anticorps circulants ;
- modulation de la prolifération cellulaire en activant des phénomènes d'apoptose.

## ■ **Indications**

Les indications des immunoglobulines sont nombreuses. Certaines sont maintenant reconnues, d'autres restent à évaluer (tableau III.4.II). Dans certaines affections, les immunoglobulines représentent le traitement de première intention (maladie de Kawasaki par exemple), dans d'autres elles sont utilisées dans le cadre de l'urgence : purpura thrombopénique auto-immun sévère, avec risque hémorragique, myasthénie aiguë., dans d'autres enfin elles sont utilisées en seconde ligne après échec des traitements classiques (dermatomyosite).

Les indications AMM reconnues sont, à côté des déficits immunitaires primitifs ou acquis, le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie de Kawasaki, les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques.

La posologie habituellement utilisée dans ces indications est de 2 g/kg (0,4 g/kg/j, 5 jours de suite, ou 1 g/kg/j 2 jours de suite, ou une cure unique de 2 g/kg/j).

**Indications des immunoglobulines polyvalentes (IgIV).**  
**Comité d'experts IgIV de l'AP-HP, CEDIT. Mars 1998**

**Tableau III.4.11**

| <b>Groupe I : Indications reconnues</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Allogreffes de moelle osseuse<br/> Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps<br/> Déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps, en particulier leucémie chronique et myélome associés à des infections à répétition<br/> Infection de l'enfant par le VIH associée à des infections bactériennes à répétition<br/> Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte<br/> Purpura thrombopénique immunologique associé à l'infection par le VIH<br/> Maladie de Kawasaki<br/> Polyradiculonévrites démyélinisantes chroniques ou à rechutes (1)<br/> Érythroblastopénies auto-immunes (1)<br/> Syndromes hémorragiques associés à la présence d'auto-anticorps anti-facteur VIII ou de syndrome de Willebrand acquis<br/> Neutropénies auto-immunes (1)<br/> Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte<br/> Dermatomyosites corticorésistants<br/> Rétinchoroïdopathie de type birdshot<br/> Neuropathies motrices multifocales avec bloc de conduction permanent<br/> Myasthénie aiguë<br/> Cytopénie provoquée par une infection chronique à parvovirus B19, chez un patient atteint d'immunodéficience acquises ou constitutionnelle*</p> <p>(1) L'efficacité des IgIV est très probable mais n'a pas été démontrée, en raison de la faible prévalence de la maladie.</p> |
| <b>Groupe II : indications à évaluer</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Polymyosites corticorésistants<br/> Neuropathies optiques immunes sévères de l'enfant<br/> Neuropathies associées à une IgM monoclonale<br/> Paraparésies spastiques associées au HTLV 1<br/> Syndrome de Guillain-Barré de l'enfant<br/> Syndrome des antiphospholipides primaires, en l'absence d'efficacité des AVK prescrits à dose efficace<br/> Vascularite systémique ANCA-positive<br/> Avortements précoces récidivants<br/> Lupus érythémateux systémique<br/> Anémies hémolytiques auto-immunes<br/> Dermatites atopiques sévères de l'adulte<br/> Maladie de Crohn<br/> Allo-immunisation des hémodialysés chroniques<br/> Prévention des infections chez le grand prématuré<br/> Formes résistantes de l'épilepsie de l'enfant<br/> Prophylaxie du rejet de greffe de rein chez des patients immunisés ou l'ayant été*<br/> Maladie de Still de l'adulte*<br/> Myosites à inclusion*<br/> Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse*</p> <p>* Modifications intervenues en 1998</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## **D** TOLÉRANCE ET EFFETS SECONDAIRES

- Transmission d'agents infectieux : les processus de préparation actuels des immunoglobulines, très sécurisés (sélection des donneurs, désactivation virale, nanofiltration...), rendent ce risque très faible.
- Réactions anaphylactoides (fièvre, frissons, céphalées, myalgies, nausées apparaissant dans les 30 à 60 minutes après le début de l'injection) : ces réactions peuvent être favorisées par un début de perfusion trop rapide, et sont parfois lot ou produits-dépendants.

- Réactions anaphylactiques d'hypersensibilité : elles s'observent essentiellement chez les patients atteints d'hypogammaglobulinémie présentant un déficit combiné aux sous-classes, par exemple IgG2 et IgA. Les préparations dépourvues d'IgA (*Gammagard*) doivent être utilisées dans ces circonstances.
- Insuffisances rénales aiguës : il s'agit d'insuffisances rénales oligoanuriques ou anuriques survenant 2 à 5 jours après le début du traitement. Elles sont favorisées par l'existence d'une insuffisance rénale préalable, et par l'utilisation de fortes posologies. L'indication d'une immunoglobuline en cas d'insuffisance rénale doit donc être très prudente et avec une posologie adaptée.
- Méningite aseptique : syndrome méningé et fébrile, survenant dans les 24 heures suivant la fin de la perfusion, et régressant en 3 à 5 jours.
- Complications plus exceptionnelles : accidents thrombotiques, notamment cérébraux ou coronariens, sans doute par hyperviscosité sanguine, anémie hémolytique, surtout en cas d'administration à fortes doses.

## Autogreffe de moelle

La première greffe de moelle allogénique a eu lieu en 1957. Depuis, quelques cas d'amélioration de maladies auto-immunes ont été rapportés après greffe de moelle pour hémopathie. Entre 1969 et 1989, les hématologues de Seattle ont greffé 901 patients, 11 d'entre eux avaient une maladie auto-immune associée. L'évolution de la maladie auto-immune chez ces malades a été variable, certaines sclérodermies avaient une amélioration progressive, certaines myosites inflammatoires étaient mises en rémission, certains patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES) ou de polyarthrite rhumatoïde (PR) avaient une évolution variable, avec parfois des rémissions, parfois des rechutes. Les techniques de greffe allogénique sont actuellement grevées d'une mortalité inférieure à 10 %, elle est inférieure à 5 % dans les autogreffes.

C'est l'immunosuppression préalable qui vise à supprimer les cellules auto-réactives, la greffe en elle-même accélère la reconstitution médullaire mais aurait aussi un effet immunomodulateur. Après immunosuppression intensive, on récolte et on congèle les cellules CD34<sup>+</sup> qui sont précurseurs hématopoïétiques pluripotents. Au décours d'une deuxième phase d'immunosuppression, elles sont alors réinjectées aux malades. Les maladies auto-immunes graves réfractaires aux traitements conventionnels et mettant en jeu à plus ou moins court terme le pronostic vital, peuvent justifier d'un tel traitement. Toute la difficulté actuelle est d'en déterminer exactement les indications. Dans chaque groupe de maladies auto-immunes, certaines atteintes viscérales constituent peut-être de meilleures indications, d'autres des contre-indications. D'autre part, le protocole d'immunosuppression fait encore l'objet de discussion, mais un consensus tend à s'établir.

Un protocole mis en place et organisé par l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris vise actuellement à évaluer la faisabilité de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes : « traitement des maladies auto-immunes réfractaires par intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques avec sélection positive CD34 ».

Dans ce protocole, la mobilisation des cellules se fait après cure de cyclophosphamide 2 g/m<sup>2</sup>/jour J1, J2, puis G-CSF 5 g/kg/jour. La collection et la sélection des CD34<sup>+</sup> se fait par cytophérèse puis sélection des cellules sur colonne CD34<sup>+</sup>. L'intensification de l'immunosuppression a lieu 1 à 2 mois plus tard, si la fraction d'éjection est  $\geq 40$  %, du cyclophosphamide 50 mg/kg/jour est apporté de J-5 à J-2 avant l'autogreffe, l'autogreffe consistant en la réinjection de  $2,5 \cdot 10^6$  CD34<sup>+</sup> cellules par kg (au minimum).

Indications actuelles des autogreffes de moelle dans les maladies systémiques :

- les sclérodermies avec atteinte pulmonaire, cardiaque, digestive ou rénale, évoluant rapidement depuis moins de 3 ans ;
- les vascularites sévères et réfractaires ;

- les polymyosites ou dermatomyosites avec atteinte cardiaque sévère ou pneumopathie interstitielle évolutive et échec des traitements conventionnels ;
- le lupus systémique avec atteinte rénale à type de néphropathie proliférative diffuse, en échec du traitement conventionnel, ou en rechute, ou avec cytopénie auto-immune réfractaire ;
- les polyarthrites rhumatoïdes dans leur forme sévère et évolutive et/ou s'accompagnant de manifestations extraarticulaires graves mettant en jeu le pronostic vital ou fonctionnel et ne répondant pas aux traitements conventionnels.

Un protocole international se propose, au cours de la sclérodermie systémique sévère, d'évaluer l'efficacité d'une immunosuppression à fortes doses suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques *versus* l'utilisation de bolus intraveineux de cyclophosphamide (12 bolus de 750 mg/m<sup>2</sup> en IV une fois par mois) avec un suivi de 2 ans.

# Anti-TNF

■ INFLIXIMAB  
■ ETANERCEPT

## ■ INFLIXIMAB

L'infliximab (*Remicade*) est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie au TNF $\alpha$  avec une forte affinité et neutralise son activité biologique. Il s'agit d'un anticorps chimérique anti-TNF $\alpha$  et IgG1k dont la demi-vie est de 10 jours. Son administration se fait par voie veineuse.

Les indications du *Remicade* sont en 2001 :

- La polyarthrite rhumatoïde dans les cas où la maladie reste active malgré les traitements de fond dont le méthotrexate. L'efficacité et la sécurité du médicament ont été démontrées uniquement en association avec le méthotrexate, les doses employées sont de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures, suivies par des perfusions supplémentaires de 3 mg/kg aux semaines 2 et 6 après la première perfusion, puis ensuite toutes les 8 semaines.
- Le traitement de la maladie de Crohn active sévère chez les patients qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ou chez les malades ayant une maladie de Crohn fistulisée et n'ayant pas répondu à un traitement conventionnel approprié et bien conduit. Les doses employées sont de 5 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une durée de 2 heures. Dans les formes fistulisées des perfusions supplémentaires sont nécessaires à la même posologie aux semaines 2 et 6 après la première perfusion.

Les risques sont surtout d'ordre infectieux, notamment opportuniste. Avant de débiter un traitement par *Remicade*, une tuberculose active ou latente doit être recherchée. D'autres effets secondaires ont été rapportés : atteinte des lignées hématopoïétiques, confusion, dépression, céphalées, conjonctivite, bouffées de chaleur, nausée, diarrhée, altération des fonctions hépatiques, rash cutané, asthénie, douleurs thoraciques, etc. Des auto-anticorps et des syndromes lupiques induits ont aussi été rapportés.

Le *Remicade* a pu être évaluée dans quelques cas de maladies systémiques comme les vascularites nécrosantes, les myopathies inflammatoires et la maladie de Behçet notamment. Les résultats apparaissent prometteurs. La mise en place d'une commission d'évaluation va permettre de mieux préciser les indications potentielles à évaluer et les modalités de prescription.

## ■ ETANERCEPT

L'étanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF. Il s'agit d'un dimère d'une protéine chimère produite par génie génétique, obtenu par fusion du domaine de liaison extracellulaire du récepteur 2 humain (TNFR2/p75) et le domaine Fc de l'IgG1 humaine. La dose habituelle chez l'adulte est de 25 mg en injections sous-cutanées deux fois par semaine. Une surveillance biologique régulière est nécessaire (NFS, plaquettes, transaminases). Cette molécule a des propriétés immunosuppressives et a les effets indésirables, notamment infectieux, liés aux immunosuppresseurs utilisés de manière prolongée.



En France, l'éтанercept (*Enbrel*) ne peut s'obtenir en 2001 que par ATU nominative avec comme indications privilégiées :

- l'arthrite chronique juvénile d'évolution polyarticulaire sévère et active en échec des traitements habituels, notamment du méthotrexate ;
- la polyarthrite rhumatoïde très active et sévère, et résistante à au moins trois traitements de fond comprenant le méthotrexate à dose suffisante et soit une association de traitement de fond, soit un immunosuppresseur, et ayant une contre-indication aux nouvelles alternatives thérapeutiques.

Les effets indésirables vont des réactions aux sites d'infection, aux infections parfois graves, parfois favorisées par certaines pathologies prédisposantes (diabète non équilibrée, insuffisance cardiaque, antécédents d'infections active ou chronique), apparition d'anticorps antinucléaires. Pour les quelques tumeurs malignes rapportées, les taux et l'incidence observés apparaissent similaires à ceux attendus dans la population étudiée.

L'éтанercept, dans quelques études cas-contrôles, a été évalué dans la sclérodémie systémique, la maladie de Wegener, la maladie de Still de l'adulte notamment ; les résultats semblent prometteurs mais des études randomisées seront nécessaires pour mieux définir la place de ce nouveau médicament dans ces indications.

*Pratique*

# ***Diagnostics de Médecine interne***

***Cas cliniques***



### Cas clinique 1

Une jeune femme de 23 ans est hospitalisée pour des œdèmes des membres inférieurs apparus brutalement quelques jours auparavant. Ils sont blancs et prennent le godet. L'interrogatoire apprend qu'elle se plaint depuis plusieurs mois d'arthralgies des poignets et des doigts, quelquefois insomniantes et s'accompagnant d'un dérouillage matinal prolongé. Les interphalangiennes proximales ont parfois été gonflées en « fuseau ». Il existe des ulcérations sur les faces internes des lèvres et des joues. La tension est à 14/7, l'auscultation cardiopulmonaire normale.

Les urines sont foncées, et la bandelette vire : hématurie ++, protéinurie : ++++

Les examens biologiques donnent les résultats suivants : leucocytes  $3\,100$  (neutro 30 %, lympho 62 %), hémoglobine 8,9 g/L, VGM  $112\,\mu^3$ , plaquettes  $114 \times 10^9/L$ , VS 32 mm à la première heure, fibrinogène 6,4 g/L, CRP 15 mg/L, haptoglobine 0,3 g/L, urée 0,45 g/L, créatinine 11 mg/L ; protidémie 47 g/L, albuminémie 24 g/L, TGO 22 U/L, TGP 26 U/L, bilirubine 24 mg/L dont 19 mg/L de bilirubine libre. La protéinurie atteint 3,4 g/24 heures.

### Questions

- A** Quel syndrome néphrologique présente cette patiente ?
- B** Quelle est votre première hypothèse diagnostique et sur quels arguments ?
- C** Quels examens biologiques demandez-vous pour la confirmer ?
- D** Quel est le mécanisme et comment complétez-vous le bilan de l'anémie ?
- E** Une biopsie rénale est réalisée : elle montre des lésions de glomérulonéphrite proliférative endocapillaire touchant 12 glomérules sur 14 avec, en immunofluorescence, des dépôts d'IgG et de C3 au niveau des anses capillaires. Aucune sclérose n'est visible. Quel traitement proposez-vous pour ce type de néphropathie pendant les 6 premiers mois ?

### Cas clinique 2

Une patiente de 21 ans est transférée en urgence d'une maternité où elle avait été admise, 48 heures plus tôt, pour avortement spontané à la 15<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Elle présente, depuis quelques heures, un œdème du mollet droit. La pression des masses musculaires est douloureuse, de même que la dorsiflexion du pied. L'écho-Doppler veineux réalisé immédiatement confirme la thrombose veineuse surale, s'étendant jusqu'à la veine poplitée. L'interrogatoire retrouve la notion d'un autre avortement spontané survenu six mois auparavant et de polyarthralgies distales de tonalité inflammatoire évoluant depuis un an, traitées de façon symptomatique.

La patiente est par ailleurs en excellent état général et l'examen clinique est normal, en dehors des signes de phlébite.

L'héogramme donne les résultats suivants : leucocytes  $3,2 \times 10^9/L$ , dont 63 % de neutrophiles et 37 % de lymphocytes, hémoglobine 11,9 g/L, plaquettes  $128 \times 10^9/L$ .

Le bilan d'hémostase, réalisé avant tout traitement anticoagulant, donne les résultats suivants : temps de céphaline activée : malade 84 secondes, témoin 31 secondes, TP 84 %, présence d'un anticoagulant circulant de type anti-prothrombinase.

### Cas clinique 6

Une patiente de 32 ans vous consulte pour un phénomène de Raynaud apparu deux ans auparavant mais qui devient de plus en plus invalidant par la sévérité et le caractère prolongé des crises. Le pouce est concerné par les phénomènes vasomoteurs et vous remarquez à l'examen clinique l'existence d'un *pterygium inversus unguis* au niveau de certains doigts, et la présence d'hémorragies péri-unguéales. Il existe en outre quelques discrètes tégangiectasies de la face interne de la lèvre.

### Questions

- A** Quels sont, dans cet énoncé, les éléments cliniques qui doivent vous faire craindre la survenue d'une sclérodémie ?
- B** Quel examen vasculaire nous apportera des arguments de haute spécificité pour confirmer ce diagnostic ?
- C** Quel type d'anticorps antinucléaires rencontre-t-on au cours de la sclérodémie, et lequel attendez-vous chez cette patiente, compte tenu des données cliniques ?
- D** Quelle atteinte viscérale fréquente est à rechercher lors du bilan initial d'une sclérodémie ?
- E** L'hiver suivant a été marqué par la survenue d'une gangrène ischémique des pulpes de l'index droit et du majeur gauche. Quel traitement général est à proposer ?

### Cas clinique 7

Un homme de 27 ans se présente avec une gangrène du 4<sup>e</sup> doigt de la main droite progressant depuis une semaine. L'interrogatoire vous apprend que depuis cette année, il se plaint d'un phénomène de Raynaud sévère, touchant les deux mains, mais plus particulièrement la droite. Le patient est gros fumeur depuis l'âge de 16 ans. Son état général est parfaitement conservé, et en dehors des douleurs ischémiques, il ne se plaint d'aucune autre manifestation fonctionnelle. Le bilan biologique montre un hémogramme normal, l'absence de syndrome inflammatoire, une fonction rénale et hépatique normale.

### Questions

- A** Quelles données de l'interrogatoire manquent-elles dans l'énoncé, indispensables dans l'enquête étiologique d'une gangrène digitale ?
- B** La main gauche est indemne de troubles trophiques. Quelle manœuvre clinique permet de rechercher une obstruction des artères distales de la main ?
- C** L'hypothèse d'une maladie de Buerger est bien entendu évoquée chez ce jeune fumeur. Comment complétez-vous votre interrogatoire et votre examen clinique pour conforter votre hypothèse ?
- D** Y-a-t-il un examen clinique qui permettra de confirmer de façon formelle le diagnostic de maladie de Buerger ?
- E** Le diagnostic de maladie de Buerger étant confirmé, quel est l'élément pronostique dominant ?

### Cas clinique 8

Un patient de 65 ans est admis en urgence pour douleurs abdominales diffuses. Il souffre d'une hypertension artérielle ancienne, actuellement modérée, traitée par inhibiteur calcique (nifédipine). Depuis un an, il présente des épisodes récidivants de sinusite, ayant justifié plusieurs cures d'antibiotiques

et de corticoïdes et nécessité une fois un drainage. Il se plaint également de paresthésies douloureuses des doigts de la main droite et de la face externe de la jambe gauche.

À l'examen, l'abdomen est douloureux dans son ensemble, et il existe une légère défense mais pas de contracture. On constate une amyotrophie des muscles de la main droite et des deux quadriceps. Les deux rotuliens, l'achilléen gauche et le tricipital droit sont abolis. Il existe également de discrètes lésions de purpura nécrotique des jambes et de certains orteils. Ce purpura est manifestement infiltré.

Les examens biologiques donnent les résultats suivants : hémogramme : leucocytes  $13,2 \times 10^9/L$  (polynucléaires 78 %, éosinophiles 4 %, lymphocytes 18 %), hémoglobine 10,2 g/L, plaquettes  $435 \times 10^9/L$ , VS 98 mm à la 1<sup>re</sup> heure, fibrinogène 6,8 g/L, CRP 135 mg/L, urée 0,80 g/L, créatinine 18 mg/L, protidémie 55 g/L, albuminémie 26 g/L, transaminases, phosphatases alcalines normales, protéinurie 2,50 g/24 heures, compte d'Addis : hématies : 185 000/min, leucocytes : 12 300/min.

La radiographie de thorax montre une lésion infiltrée et excavée dans le lobe moyen droit.

La recherche d'anticorps anticytoplasme des neutrophiles est positive, de type cytoplasmique (C ANCA) au 1/160<sup>e</sup> avec présence en ELISA d'antiprotéinase III.

## Questions

- A** Quelle est votre première hypothèse diagnostique, et sur quels arguments ?
- B** Quels sont dans l'observation les éléments de mauvais pronostic ?
- C** Une confirmation anatomopathologique du diagnostic est souhaitée : quel examen paraclinique vous apparaît le plus approprié, en sachant qu'il a également un intérêt pronostic ?
- D** Dans quelle pathologie peut-on retrouver des anticorps anticytoplasme des neutrophiles ?
- E** Donner, sans rentrer dans les détails de prescription, les principes thérapeutiques recommandés dans cette observation.

## Cas clinique 9

Madame G., 60 ans, vient aux urgences pour des douleurs des membres inférieurs. Elle a déjà consulté en ville, et les antalgiques prescrits sont inefficaces. L'interrogatoire retrouve l'existence d'une éruption cutanée de la jambe droite 2 mois auparavant, qui a régressé spontanément. Cette lésion n'était pas douloureuse. La température est à 37 °C. La patiente signale des douleurs musculaires migratrices. Le membre inférieur droit est hyperalgique, les réflexes ostéo-tendineux sont abolis à droite, la force musculaire est également diminuée à droite. Le reste de l'examen est normal.

Le bilan biologique montre : VS 8 mm à la 1<sup>re</sup> heure, CRP 6 mg/L, fibrinogène 3,5 g/L, NFS 7 500 GB avec 80 % de neutrophiles et 15 % de lymphocytes, Hb 12 g/dL, plaquettes  $155 \times 10^9/L$ . Devant la symptomatologie neurologique, une ponction lombaire est pratiquée ; le LCR comporte 69 lymphocytes/mm<sup>3</sup>, une protéinorachie à 0,69 g/L, et une glycorachie à 0,53 g/L pour une glycémie à 1 g/L.

## Questions

- A** Quel diagnostic évoquez-vous ?
- Une manifestation extrahépatique de l'hépatite C.
  - Une tuberculose.
  - Une micropolyangéite.
  - Une maladie de Lyme.
  - Une maladie de Churg et Strauss.
- B** Que recherchez-vous à l'interrogatoire ?
- Un antécédent de transfusion sanguine.
  - Un contact avec un patient tuberculeux.
  - Une ballade en forêt.
  - Un asthme d'apparition récente.
  - Une piqûre d'insecte.
- C** Que demandez-vous pour prouver votre diagnostic ?
- Des ANCA.
  - Une PCR BK dans le LCR.
  - Une PCR ARN du virus C.
  - Une biopsie neuromusculaire.
  - Aucune de ces propositions.
- D** Quelle(s) autre(s) atteinte(s) recherchez-vous à l'examen ?
- Oculaire.
  - Cardiaque.
  - Digestive.
  - Rénale.
  - Aucune de ces manifestations.
- E** Quel traitement mettez-vous en route ?
- Bolus de corticoïdes 1 g, 3 jours de suite.
  - Endoxan, 0,7 g/m<sup>2</sup>.
  - Ceftriaxone 2 g × 2/j.
  - Ofloxacine 200 mg × 2/j.
  - Amoxicilline 500 mg × 3/j.

### Cas clinique 10

Une patiente de 45 ans consulte pour une éruption des membres inférieurs, évoluant depuis 15 jours. Elle n'a pas d'antécédents. Elle se plaint de douleurs articulaires et de fatigue depuis quelques mois. À l'examen il n'y a pas de fluxion articulaire. Il existe une éruption infiltrée des membres inférieurs, évoquant un purpura. Le bilan biologique montre : NFS 6 500 GB, avec 85 % de neutrophiles et 15 % de lymphocytes, Hb 12,4 g/dL, plaquettes  $160 \times 10^9/L$ , ionogramme plasmatique et créatininémie normaux, VS 2 mm à la première heure, CRP 14 mg/L.

## Questions

- A** Vous évoquez l'hypothèse d'une hépatite ; quel est ou quels sont le ou les mécanismes(s) possibles de ce purpura ?
- Cryoglobulinémie.
  - Vascularite des moyens vaisseaux.
  - Hépatopathie.
  - Fragilité cutanée.
  - Aucun.
- B** Quelle est ou quelles sont la ou les caractéristiques du purpura vasculaire ?
- Infiltré.
  - Décive.
  - Aggravé par l'orthostatisme.
  - Accompagné d'hémorragie des muqueuses.
  - Présent au niveau des lombes en clinostatisme.
- C** Quel(s) examen(s) pratiquez-vous ?
- Sérologie VHC.
  - ANCA.
  - Bandelette urinaire.
  - Myélogramme.
  - Cryoglobulinémie.
- D** Quelle(s) autre(s) atteintes recherchez-vous ?
- Neurologique.
  - Cardiaque.
  - Oculaire.
  - Rénale.
  - Digestive.
- E** Quelle(s) anomalie(s) biologique(s) peut ou peuvent être présente(s) sur le plan biologique, lors d'une hépatite C ?
- ANCA.
  - ANA.
  - Facteur rhumatoïde.
  - Thrombopénie auto-immune.
  - Anticorps antiflagrine.



### Cas clinique 11

Un homme de 39 ans est hospitalisé pour une fièvre évoluant depuis une semaine, à 39 °C. Il n'y a pas ni frissons ni sueurs. L'examen clinique n'apporte pas d'argument diagnostique. Le bilan biologique montre : NFS 3 000 GB avec 50 % de neutrophiles et 50 % de lymphocytes, Hb 12 g/dL, plaquettes 90 000/mm<sup>3</sup>.

### Questions

- A** Dans le bilan biologique vous décidez de faire le point sur le statut VIH du patient, que demandez-vous dans ce contexte ?
- Sérologie VIH 1 et 2.
  - Antigénémie p24.
  - Antigénémie pp65.
  - Charge virale VIH.
  - PCR.
- B** Devant quel(s) symptôme(s) faut-il penser à une primo-infection symptomatique VIH ?
- Diarrhée.
  - Polyarthrite.
  - Éruption cutanée maculopapuleuse.
  - Toxoplasmose.
  - Syndrome sec.
- C** Quelle(s) anomalie(s) biologique(s) peut-on constater chez un patient séropositif pour le VIH ?
- Anticorps antinucléaires.
  - Antiphospholipides.
  - Cryoglobulinémie.
  - Hypergammaglobulinémie.
  - Pancytopenie.
- D** Quel est, en dehors du contexte de ce patient, le traitement d'une thrombopénie dans le cadre d'une infection par le VIH ?
- Corticothérapie.
  - Immunoglobulines polyvalentes.
  - Splénectomie.
  - Azathioprine.
  - Antirétroviraux.

### Cas clinique 12

Un patient de 45 ans est adressé pour des hémorragies sous-unguéales de l'index et du majeur droits. L'interrogatoire révèle une altération de l'état général évoluant depuis un mois. Il a consulté deux semaines auparavant pour des douleurs des chevilles pour lesquelles le diagnostic d'entorse a été posé. Le patient est sous anti-inflammatoires, sans amélioration des douleurs. La température est à 37,7 °C, le patient est tachycarde à 110/min, la TA est à 130/80. Vous observez une arthrite de la cheville gauche et des stries sous-unguéales. Le reste de l'examen est normal. Le bilan biologique montre : VS 26 mm à la 1<sup>re</sup> heure, CRP 25 mg/L, hémogramme : leucocytes  $8 \times 10^9/L$  avec 75 % de neutrophiles et 20 % de lymphocytes, Hb 11 g/dL, plaquettes  $170 \times 10^9/L$ .

### Questions

- A** Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ?
- Sclérodémie.
  - Périarthrite noueuse.
  - Endocardite infectieuse.
  - Lupus érythémateux systémique.
  - Maladie de Whipple.
- B** Quels examens demandez-vous ?
- Sérologie *Tropheryma whippelii*.
  - Anticorps antinucléaires.
  - ANCA.
  - Électromyogramme.
  - Hémocultures.
- C** Dans le cadre d'une endocardite, quelle(s) complication(s) peut ou peuvent survenir ?
- Accident vasculaire cérébral.
  - Glomérulonéphrite.
  - Abscès splénique.
  - Thrombose poplitée.
  - Vascularite cérébrale.
- D** Si le diagnostic est celui d'une endocardite, quelle(s) anomalie(s) biologique(s) peut-on rencontrer ?
- Présence de complexes immuns circulants.
  - Facteur rhumatoïde.
  - Anticorps antinucléaires.
  - ANCA.
  - Cryoglobulinémie.
- E** Quelle(s) est ou sont les causes d'endocardite à hémocultures négatives ?
- Germes du groupe HACEK.
  - Bartonellose.
  - Streptocoques du groupe G.
  - Maladie de Whipple.
  - Tuberculose.

### Cas clinique 13

Ce jeune homme de 23 ans est étudiant en médecine. Il consulte en raison de l'apparition spontanée, depuis quelques semaines, de rachialgies de tonalité plutôt inflammatoire. Ces douleurs rachidiennes à prédominance lombaire s'associent à des irradiations à bascule dans les fesses et à quelques douleurs des talons. D'emblée l'ensemble du tableau clinique est évocateur d'une spondylarthrite ankylosante.

### Questions

- A** À l'interrogatoire, quelle(s) manifestation(s) extra-articulaire(s) susceptible(s) d'avoir précédé les symptômes rhumatologiques rechercherez-vous ?
- B** À l'examen clinique, comment allez-vous apprécier l'importance de la raideur rachidienne ?
- C** Le cliché radiologique centré sur les articulations sacro-iliaques ne permet pas de retenir de façon formelle l'existence d'une sacro-iliite bilatérale. Quel examen pouvez-vous demander afin d'infirmer ou de confirmer l'existence d'une sacro-iliite ?
- D** Quelles principales anomalies biologiques rechercherez-vous dans l'optique d'une telle spondylarthropathie ?
- E** Le diagnostic de spondylarthrite ankylosante étant retenu, quelles sont les principales modalités de traitement que vous adopterez ?
- F** Ce patient est perdu de vue pendant près de 15 ans. Vous le revoyez alors avec une déformation rachidienne typique de spondylarthrite ankylosante très évoluée. Quelles sont les principales anomalies sémiologiques radiologiques que vous observez ?

### Cas clinique 14

Agé de 31 ans, cet homme se plaint depuis près d'un mois de lombosciatalgies trainantes, tantôt droites tantôt gauches. Il est architecte, grand joueur de tennis, et n'a pas d'antécédent personnel particulier à l'exception d'une tendinite d'Achille bilatérale considérée comme mécanique et traitée il y a un an par infiltration locale. Les douleurs sont actuellement volontiers insomniantes mais bien soulagées par une automédication (aspirine). Un bilan biologique récent met en évidence un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation à 60 mm à la 1<sup>re</sup> heure et un taux de C-réactive protéine à 35 mg/L pour une normale inférieure à 6.

### Questions

- A** Quelle affection rhumatologique devez-vous suspecter ? Précisez les arguments en faveur de votre diagnostic.
- B** Quelle(s) manifestation(s) extra-articulaire(s) devez-vous rechercher à titre systématique ?
- C** Comment interprétez-vous la radiographie des articulations sacro-iliaques vues de face ?
- D** Quel examen biologique complémentaire est susceptible de conforter votre hypothèse diagnostique ?
- E** Quel traitement symptomatique proposez-vous à ce malade ? Rédigez l'ordonnance.
- F** Les douleurs ne sont que partiellement soulagées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les antalgiques. Peut-on envisager alors la prescription d'un traitement de fond ?

### Cas clinique 15

Il s'agit d'une jeune femme de 38 ans, sans antécédent personnel ou familial. Elle consulte après l'apparition de douleurs et d'une sensation de raideur des mains. La symptomatologie évolue depuis environ 2 mois. Les douleurs sont partiellement soulagées par une automédication à type d'aspirine. Elle a vu une émission à la télévision sur la polyarthrite rhumatoïde (PR) et s'inquiète de débiter un tel rhumatisme inflammatoire chronique.

Les biopsies effectuées sous fibroscopie révèlent l'existence d'un adénocarcinome bronchique peu différencié. L'échographie abdominale est difficilement interprétable mais semble indiquer plusieurs formations nodulaires hypoéchogènes intrahépatiques. L'indication d'une chimiothérapie palliative par cisplatine et 5 fluoro-uracile est envisagée.

## Questions

- A Quels sont les examens biologiques à réaliser ?
- B Quels sont les autres examens à réaliser ?
- C Quelle est l'étiologie la plus vraisemblable de la phlébite, pourquoi ?
- D Quels seront les principes du traitement anticoagulant ?

### Cas clinique 18

Un homme de 42 ans, forain de profession, vous consulte pour un purpura vasculaire des membres inférieurs. Il a comme seul antécédent une fracture du fémur lors d'un accident de la voie publique 6 ans auparavant, au décours duquel il a reçu 4 culots globulaires. Il était suivi jusqu'ici pour une hypertension artérielle. Depuis 3 semaines, il souffrait de douleurs inflammatoires des chevilles. Celles-ci sont tuméfiées et de mobilité réduite. La pression artérielle est à 18/9, l'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale, l'abdomen est douloureux dans son ensemble mais il n'y a pas de troubles du transit.

La radiographie de thorax est normale. Les premiers éléments biologiques récupérés sont les suivants : hémoglobine 10,9 g/dL, plaquettes  $490 \times 10^9/L$ , leucocytes  $9\,800/mm^3$  dont 70 % de neutrophiles, bilan hépatique normal, créatininémie  $108 \mu mol/L$ , absence d'anticorps antinucléaires, VS 54 mm à la 1<sup>re</sup> heure, CRP 84 mg/L.

## Questions

- A Quels examens complémentaires biologiques demandez-vous ?
- B Le diagnostic de purpura vasculaire établi sur les données cliniques, une biopsie cutanée vous paraît-elle nécessaire ?
- C La protéinurie des 24 heures est chiffrée à 2,30 g, le HLM est perturbé avec 588 000 hématies/min et 18 000 leucocytes/min. Vous décidez de réaliser une ponction-biopsie rénale. L'aspect est en faveur d'une glomérulonéphrite endocapillaire, l'immunofluorescence n'a pu être réalisée du fait de l'absence de glomérule sur le prélèvement prévu à cet effet. Comment confirmer le diagnostic de purpura rhumatoïde ?
- D Une biopsie du purpura est réalisée, en voici les résultats : le fragment fixé par le formol montre un épiderme d'épaisseur sensiblement normale, régulier, sans décollement ni acantholyse ou exocytose d'éléments inflammatoires. Au sein du derme superficiel et moyen, on note la présence de nombreuses lésions vasculaires sous la forme d'une leucocytoclasie avec poussières de polynucléaires. Les parois vasculaires apparaissent également le siège de lésions de nécrose fibrinoïde. L'infiltrat périvasculaire est polymorphe, composé des lymphoplasmo-cytes mais également de polynucléaires. Plus en profondeur, l'hypoderme apparaît de morphologie sensiblement normale. Une étude en immunofluorescence a été réalisée, elle montre la présence de dépôts de C3 et focalement la présence de quelques discrets dépôts d'IgA au niveau des parois vasculaires. Il n'y a pas de dépôts d'IgM ou d'IgG. Quelle conclusion apportez-vous à cet examen histologique ?
- E La protéinurie se majore à 3,50 g/24 heures, la créatininémie passe à  $138 \mu mol/L$ . Quelle mesure thérapeutique prenez-vous ?

pénicilline A et corticoïdes, avec chaque fois une amélioration assez rapide. Un mois plus tard étaient apparues des myalgies, une asthénie et une perte de poids de 3 kg. La patiente se plaint de rhinite chronique avec mouchage purulent matinal. La radiographie de thorax apparaît normale. Sur le scanner apparaissent quelques opacités linéaires et nodulaires sous-pleurales des deux bases, sans autre anomalie. Elle signale depuis 8 jours une hypoesthésie du mollet, de la cheville et du pied gauche. Les réflexes ostéotendineux sont normaux. On constate une anémie à 10,1 g/dL d'origine inflammatoire, la CRP est à 137 mg/L, il existe à l'électrophorèse des protéines une hypergammaglobulinémie polyclonale à 19,3 g/L ; la créatininémie est à 11 mg/L, le bilan hépatique est normal. Vous suspectez une maladie de Wegener.

## Questions

- A** Quel élément de l'examen clinique manque pour évaluer correctement toute la gravité de cette maladie de Wegener vraisemblable ?
- B** Quels examens biologiques manquants conforteraient votre hypothèse diagnostique ?
- C** Quels examens complémentaires demandez-vous ?
- D** Vous débutez un traitement associant corticoïdes et cyclophosphamide en bolus. Quelles précautions particulières devez-vous prendre du fait du traitement immunosuppresseur ?

## Cas clinique 22

Madame F, secrétaire médicale, âgée de 31 ans, a été suivie jusqu'ici pour un asthme étiqueté allergique, évoluant depuis une dizaine d'années, avec contrôle difficile de la maladie malgré un traitement de fond associant  $\beta$  mimétiques et corticoïdes. La patiente est mère d'un enfant de 4 mois. Vous êtes amené à la voir en consultation car depuis 3 semaines elle se plaint de paresthésies distales des membres inférieurs prédominant à la jambe droite, à recrudescence nocturne, ayant fait évoquer initialement une sciatique S1 droite hyperalgique (scanner lombaire normal). Vous découvrez une éruption purpurique au creux poplité droit et sur la voûte plantaire et le dos du pied gauches. Apparaît brutalement un déficit sensitivomoteur de la jambe droite avec déficit d'extension et de flexion du pied.

La VS est à 70 mm à la 1<sup>re</sup> heure, la CRP à 134 mg/L. À la numération formule, on note 19 000 polynucléaires/mm<sup>3</sup>, une anémie à 11 g/dL, une thrombocytose à 503 000. La créatininémie est à 8 mg/L.

Vous suspectez un syndrome de Churg et Strauss.

## Questions

- A** Certains facteurs inducteurs du syndrome de Churg et Strauss sont parfois retrouvés à l'interrogatoire, lesquels ?
- B** Deux éléments biologiques conforteraient votre hypothèse diagnostique, lesquels ?
- C** Le scanner thoracique révèle plusieurs micronodules périphériques au niveau de la pyramide basale gauche et du lobe moyen, et des opacités lamellaires évoquant un trouble de ventilation ; le médiastin est normal. L'électromyographe décrit un défaut important de recrutement en unités motrices sur la loge antéro-externe et postérieure droite avec abolition des réponses réflexes de Hoffman, abolition des ondes F dans les territoires du SPE et du SPI3, sans anomalie à gauche, en faveur d'une atteinte tronculaire. Quel examen complémentaire proposez-vous pour affirmer le diagnostic ?
- D** Vous débutez une corticothérapie à forte dose sous la forme de 3 bolus de solumédrol de 1 g avec relais prednisone 1 mg/kg. Quel est à votre avis le pronostic de l'atteinte tronculaire ?



## Cas clinique 23

Vous voyez en consultation une enfant âgée de 14 ans ayant des signes cutanés du visage et des mains tout à fait typiques de dermatomyosite. Ces lésions sont apparues 3 mois auparavant. Il n'y a aucun symptôme musculaire d'appel, l'état général est bon, le taux de CPK est normal.

## Questions

- A** Quelles lésions cutanées des mains et du visage considérez-vous comme caractéristiques de dermatomyosite ?
- B** Comment expliquez-vous l'absence de déficit moteur et la normalité des CPK (deux explications possibles) ?
- C** Trois méthodes non sanglantes peuvent apporter des arguments en faveur d'une atteinte musculaire infraclinique, lesquelles ?
- D** Vous revoyez cette jeune fille 4 semaines plus tard : il existe un déficit musculaire franc des membres inférieurs avec signe du tabouret, l'échelle fonctionnelle est à 59/75. Vous faites réaliser une biopsie musculaire, l'aspect histopathologique apparaît caractéristique : décrivez les lésions attendues.
- E** Après 3 mois de traitement corticoïde, la récupération fonctionnelle musculaire est complète. Les lésions cutanées persistent, la corticothérapie est à 0,3 mg/kg. Quelle décision thérapeutique prenez-vous ?



## Cas clinique 24

Une patiente de 62 ans est hospitalisée pour une altération fébrile de l'état général, qui évolue depuis 4 mois. Ses antécédents médicaux sont lourds : appendicectomie à l'âge de 17 ans, nodule thyroïdien opéré par thyroïdectomie partielle en 1970, colectomie droite pour carcinome en 1994, annexectomie droite pour kyste ovarien en 1995.

Depuis 6 mois s'est installée une anorexie progressive entraînant un amaigrissement de 10 kg (poids actuel 52 kg pour 1,65 m). Il existe un purpura pétéchial des membres inférieurs et des paresthésies du pied droit. L'auscultation cardiaque révèle un souffle systolique aortique. La tension artérielle est à 171/105 mmHg. La radiographie de thorax est normale. Un premier bilan biologique vous parvient : VS 72 mm à la 1<sup>re</sup> heure, CRP 250 mg/L, globules blancs 12 400/mm<sup>3</sup> dont 80 % de neutrophiles et 10 % d'éosinophiles, transaminases normales, phosphatases alcalines 185 U/L (normale < 220), natrémie 142 meq/L, kaliémie 4,3 meq/L, chlorémie 98 meq/L, protidémie 72 g/L, créatininémie 16 mg/L, urée 0,52 g/L, bandelette urinaire : protéines ++, hématies +++, nitrites -. L'échographie abdominale est normale.

## Questions

- A** Ce tableau systémique est compatible avec une périartérite noueuse mais doit néanmoins faire éliminer un ou plusieurs autres diagnostics qui peuvent donner un tableau similaire ; lequel ou lesquels ?
- B** Quels sont, dans l'énoncé, les arguments compatibles avec le diagnostic de périartérite noueuse ?
- C** Si un antigène HBs a été mis en évidence, quelles seraient alors les modalités thérapeutiques ?
- D** Les critères de gravité initiaux et finalement l'absence d'antigène HBs ont amené à prescrire une corticothérapie associée au cyclophosphamide. Au 3<sup>e</sup> mois, alors que la maladie semble en rémission et que la fonction rénale est normale, survient une hématurie macroscopique. Quel diagnostic évoquez-vous ?

## Réponses

### Cas clinique 1

- A** Syndrome néphrotique : hypoprotidémie < 60 g/L, hypoalbuminémie < 30 g/L, protéinurie > 3 g/24 heures, impure associée à une hématurie.
- B** Lupus érythémateux aigu disséminé : protéinurie, arthrites, ulcérations buccales, leucopénie, thrombopénie, anémie hémolytique.
- C** Anticorps antinucléaires (anti-DNA, anti-Sm spécifiques), complément sérique (activation).
- D** Anémie hémolytique (macrocytose, bilirubine libre augmentée, haptoglobine diminuée), réticulocytes, hémoglobine-urie, test de Coombs (AH auto-immune ?), schizocytes (AH par microangiopathie thrombotique ?)
- E** Corticothérapie à forte dose : Prednisone 1 mg/kg ou, mieux, embols de méthyprednisolone (1 g perfusé en 2 heures, 3 jours de suite), renouvelés tous les mois, associés à une corticothérapie orale quotidienne à faible dose.  
L'association d'un traitement immunosuppresseur améliorerait le pronostic rénal à long terme : cyclophosphamide (0,7 g/m<sup>2</sup>/mois IV) si la fonction rénale est normale, avec diurèse abondante et surveillance de la NF à J8 ; traitement associé éventuellement au *Bactrim* ou à l'*Imurel* 2 cp. par jour (100 mg).

### Cas clinique 2

- A** Héparinothérapie en seringue autopulsée (500 UI/kg/jour), [la surveillance du traitement se fera sur l'héparinémie, le TCA et le TCK étant ininterprétables (0,2 à 0,4 U/mL)] ; ou héparine de bas poids moléculaire (100 à 120 UI A XA/kg/12 h).
- B** Syndrome des antiphospholipides. Maladie thromboembolique, avortements spontanés récidivants, thromboses artérielles et accidents vasculaires cérébraux ischémiques, thrombopénie, livédo, ulcères de jambe.  
Valvulopathie et, de façon plus discutée, chorée, hypertension artérielle pulmonaire, myélite transverse.
- C** L'anticoagulant lupique est un auto-anticorps de spécificité antiphospholipidique. Il est souvent associé à la présence d'anticorps anticardiolipines, confirmée par une fausse réaction syphilitique positive et par dosage ELISA.
- D**
  1. Lupus érythémateux aigu disséminé.
  2. Polyarthralgies, leucopénie, thrombopénie.
  3. Anticorps anti-nucléaires et particulièrement anti-DNA natif, et anti-SM. La présence de signes d'activation du complément apportera un argument supplémentaire.
- E**
  1. Antivitamine K, pour obtenir un INR entre 3 et 3,5. Le risque élevé de récurrence des thromboses au cours du syndrome des antiphospholipides justifie un traitement anticoagulant prolongé.
  2. Héparine calcique à dose préventive (ou héparine de bas poids moléculaire) associée à l'aspirine à dose antiagrégante (100 mg/jour), dès le début de la grossesse.

### Cas clinique 3

- A** Purpura vasculaire. Cyanose des extrémités lors de l'exposition au froid.
- B** Présence d'un facteur rhumatoïde (les cryoglobulines mixtes sont fréquemment de type IgM IgG), abaissement du CH 50 et du C4, avec normalité du C3. Présence d'une hypoprotidémie avec hypogammaglobulinémie.  
Prélèvement à 37 °C, seringue et aiguille chauffées, tube conduit au laboratoire à cette température. Centrifugation à chaud.
- C** L'hypogammaglobulinémie s'explique par la cryoprécipitation des immunoglobulines.
- D** Vascularite leucocytoclasique.
- E** Une cryoglobulinémie monoclonale de type I ou II impose la recherche d'un lymphome malin (myélome, maladie de Waldenström ou autres) : médullogramme, biopsie de moelle, échographie abdominale et scanner thoraco-abdominal à la recherche d'adénopathies profondes sont donc les examens à réaliser. Elle peut s'observer également,



- E** La survenue de nécrose digitale ischémique au cours de la sclérodémie est maintenant une

indication d'iloprost (*Ilomédine*), utilisé en seringue auto-pulsée pendant au moins 7 jours.

### Cas clinique 7

- A** Prise de médicament, usage de drogue, profession du patient, activités de loisirs (une nécrose digitale touchant les derniers doigts de la main peut en effet être la conséquence d'un syndrome du marteau hypothénar, lié à un anévrysme de la partie terminale de l'artère cubitale, secondaire à des traumatismes répétés de l'éminence hypothénar).
- B** La manœuvre d'Allen.
- C** Recherche d'une atteinte des artères distales des membres inférieurs : claudication intermittente du pied, douleurs de décubitus, palpation des pouls pédieux et tibiaux postérieurs.

- D** Non. Le diagnostic de maladie de Buerger est un diagnostic d'élimination : il faut écarter une pathologie embolique, une thrombophilie acquise ou constitutionnelle, une vascularite... L'artériographie, qui montre des thromboses des artères distales avec une circulation collatérale hélicine, n'est pas spécifique. La biopsie artérielle est rarement réalisée et ne montre pas non plus de lésion caractéristique.
- E** L'arrêt du tabac : des nouvelles poussées sont en effet exceptionnelles si le sevrage en tabac est obtenu de façon certaine.

### Cas clinique 8

- A** Maladie de Wegener : sinusites récidivantes, signes de mononévrite multiple, purpura vasculaire, polynucléose neutrophile, syndrome inflammatoire, néphropathie glomérulaire, lésions pulmonaires excavées, présence d'anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles de type C ANCA et antiprotéinase 3.
- B** Signes digestifs, insuffisance rénale.
- C** Ponction biopsie rénale.
- D** Les anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles sont également présents dans la micropolyangéite

(P ANCA, anti-myéloperoxydase), dans l'angéite granulomateuse de Churg et Strauss (P ANCA) mais également au cours de la rectocolite ulcéro-hémorragique et de la cholangite sclérosante.

- E** Corticothérapie : embols de méthylprednisolone (1 g 3 jours de suite), relais par Prednisone : 1 mg/kg pendant 4 à 6 semaines. Endoxan par voie orale (100 mg/jour) ou plutôt par embols toutes les 3 à 4 semaines : 0,7 g/m<sup>2</sup>.

### Cas clinique 9

- A** Une maladie de Lyme. Il n'y a pas d'atteinte neurologique de ce type dans les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite C : il s'agit de mononeuropathie multiple ou de polyneuropathie sensitive. Il n'y a pas d'argument pour une tuberculose, qui donne des méningoencéphalites hypoglycorachiques. Une micropolyangéite donnerait un syndrome inflammatoire conséquent. Ce n'est pas la présentation d'une maladie de Churg et Strauss. Par contre l'existence d'un érythème de la jambe, et l'apparition dans les 2 mois de manifestations neurologiques à type de radiculite hyperalgique évoquent une maladie de Lyme en phase secondaire avec la succession d'un érythème chronique migrans (dont la localisation préféren-

tielle est les membres inférieurs) ayant disparu spontanément (l'antibiothérapie ne fait que diminuer la durée d'évolution). La fièvre et le syndrome inflammatoire sont le plus souvent absents.

- B** Une balade en forêt ; un asthme d'apparition récente.  
Dans ce contexte il faut rechercher une exposition au risque (classique promenade dans la nature), et la morsure de tique, qui laisse souvent une escarre noire à bien rechercher dans le cuir chevelu.
- C** Aucune de ces propositions. Il faut demander une sérologie de la maladie de Lyme ou des borrélioses. Cette sérologie se fait en ELISA ou immunofluorescence indirecte et peut avoir des réactions croisées, en particulier avec la syphilis. En cas de

- ① Les antirétroviraux. (Rappelons qu'avant l'avènement de l'association d'antirétroviraux dans le traitement du VIH, les immunoglobulines et la

splénectomie constituaient le traitement de ces thrombopénies.)

### Cas clinique 12

- ① L'endocardite infectieuse.  
La sclérodémie donne une sclérodactylie, des mégacapillaires. La périartrite noueuse est généralement plus inflammatoire. Ce n'est pas le tableau d'un lupus : femme jeune, polyarthrite distale. La maladie de Whipple donne une polyarthrite, une altération de l'état général, des signes digestifs, des adénopathies. Devant une monoarthrite ou une polyarthrite d'apparition récente, avec une fièvre, des stries sous-unguéales évocatrices de vascularite, il faut suspecter une endocardite. Ici la tachycardie empêche la perception du souffle. Ce patient avait une endocardite aortique.
- ② Des hémocultures.  
Des hémocultures répétées et une échographie transœsophagienne sont impératives dans ce contexte. Ici elles étaient positives à *Streptococcus viridans*. Les principaux germes responsables d'endocardite infectieuse sur valves natives sont les streptocoques (55-60 %) et les staphylocoques (25 %).
- ③ Accident vasculaire cérébral, glomérulonéphrite, abcès splénique, thrombose poplitée, vascularite cérébrale.  
Les manifestations extracardiaques sont le fait du dépôt de complexes immuns ou d'embols, septiques ou non. Il en résulte soit des manifestations de type vascularite systémique, soit des manifestations ischémiques, soit des métastases septiques :

la recherche de ces manifestations est donc impérative (examen cutané, palpation de tous les pouls, examen neurologique soigneux, bandelette urinaire, scanner abdominal).

- ④ Présence de complexe immuns circulants, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires, ANCA, cryoglobulinémie.  
Toutes ces anomalies biologiques peuvent se rencontrer. Le suivi du taux de complexes immuns circulants est intéressant pour la réponse thérapeutique.
- ⑤ Germes du groupe HACEK, bartonellose, streptocoques du groupe G, maladie de Whipple, tuberculose.  
Les streptocoques sont généralement retrouvés dans les hémocultures, sauf en cas d'antibiothérapie préalable ou de streptocoque déficient. Les endocardites à hémocultures négatives représentent plus de 10 % des endocardites infectieuses. La principale cause est la prise préalable d'antibiotiques. Les germes du groupe HACEK poussent lentement et nécessitent un milieu spécifique. Le diagnostic de la maladie de Whipple se fait généralement sur l'anatomopathologie. Les sérologies sont nécessaires pour les bartonelloses (des hémocultures sur milieu spécial peuvent être pratiquées), la fièvre Q, les chlamydiae et autres germes intracellulaires. L'endocardite à mycobactéries est de diagnostic difficile.

### Cas clinique 13

- ①
- Atteinte oculaire à type d'uvéite antérieure (volontiers bilatérale, douloureuse).
  - Possible symptomatologie urogénitale dans le cadre d'un épisode préalable d'arthrite réactionnelle (balanite...).
- ②
- Rachis cervical : mesure des distances menton-sternum et occiput-mur.
  - Rachis lombaire : mesure de la distance doigts-sol et surtout de l'indice de Schöber.
  - Atteinte thoracique antérieure et costovertebrale : réduction de l'ampliation thoracique.
- ③ Examen tomodensitométrique ou scanner des sacro-iliaques : existence d'érosions des berges anti-

culaires (examen plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie osseuse au technétium avec étude des rapports de fixation entre les sacro-iliaques et une zone de référence, le plus souvent le rachis).

- ④
- Recherche d'un syndrome inflammatoire (non spécifique) : vitesse de sédimentation globulaire élevée, augmentation du taux sérique de protéine C-réactive...
  - Recherche de l'antigène HLA B27 : présent dans 90 à 95 % des cas de spondylarthrite.
  - Possible mais non spécifique augmentation du taux sérique d'immunoglobulines A.
  - Absence d'auto-anticorps, notamment de facteur rhumatoïde.

E

- Traitement symptomatique : traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (place des pyrazolés dans les formes sévères).
- Coprescription éventuelle d'antalgiques.
- La prescription d'un traitement de fond de type sulfasalazine est en règle envisagée dans un second temps, en cas de réponse partielle au traitement symptomatique.
- Importance de la kinésithérapie et de la rééducation quotidienne : rééducation rachidienne et surtout kinésithérapie respiratoire.

- Possible exonération du ticket modérateur en cas de forme sévère.

F

- Sacro-ilite bilatérale au stade d'ankylose.
- Ossification débutante du ligament interépineux (image de rail médian).
- Tendance à l'ossification latérale ou arthrite postérieure réalisant l'image de rails latéraux.
- Début de syndesmophytose multiétagée (image dite de colonne bambou).

## Cas clinique 14

A

- Spondylarthrite ankylosante primitive ou pelvispondylite rhumatismale.
- Homme jeune.
- Sciatalgies à bascule (d'origine sacro-iliaque).
- Talgies (enthésopathies).
- Caractère inflammatoire des douleurs.
- Syndrome inflammatoire biologique.

B

- Atteinte ophtalmologique, notamment de type uvéite antérieure.
- Atteinte cardiaque (souffle d'insuffisance aortique, anomalies de l'électrocardiogramme, notamment à type de troubles de conduction - bloc auriculoventriculaire du 1<sup>er</sup> degré).
- L'atteinte pulmonaire se rencontre dans les formes anciennes sévères (syndrome restrictif, fibrose biapicale).
- L'atteinte neurologique est rare (syndrome de la queue-de-cheval).
- Il en est de même de l'atteinte rénale (association d'une néphropathie à dépôts d'IgA). (L'amylose à traduction principalement rénale ne s'observe qu'en cas de spondylarthrite ancienne et sévère).

C

- La radiographie des sacro-iliaques de face permet de mettre en évidence une sacro-ilite bilatérale, relativement symétrique, de grade II (interligne pincé), avec érosions et condensation de la berge iliaque.

On constate par ailleurs l'absence de coxite, l'absence de symphysite et l'absence de syndesmophytose lombaire basse.

D

- Recherche de l'antigène HLA B27 : retrouvé dans près de 90 à 95 % des cas de spondylarthrite ankylosante.

E

- Repos.
- Antalgique, notamment de niveau I, de type paracétamol (jusqu'à 4 g maximum par jour). En cas d'échec on peut envisager l'utilisation d'un niveau II (association paracétamol-codéine, association paracétamol-dextropropoxyphène ou tramadol).
- Prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien de type Diclofénac, 50 mg x 3/jour. Les pyrazolés (phénylbutazone) sont volontiers utilisés en cas de poussée sévère ou résistante aux anti-inflammatoires non stéroïdiens conventionnels.
- Chez cet homme jeune, sans facteur de risque particulier, il n'y a pas d'indication à la coprescription systématique d'un gastroprotecteur.
- Kinésithérapie : au cabinet, au début, 2 à 3 séances hebdomadaires, à type d'exercices de kinésithérapie respiratoire et d'assouplissement rachidien.

F

- La sulfasalazine (*Salazopyrine*), utilisée en moyenne à la dose de 2 g/jour, peut être efficace dans certains cas de spondylarthrite ankylosante, même de forme primitive axiale pure.

## Cas clinique 15

A

- Synovite du poignet ou des autres articulations des doigts.
- Arthrite du poignet et/ou des métacarpophalangiennes et/ou des interphalangiennes proximales. Aspect fusiforme des doigts. Atteinte préférentielle des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> métacarpophalangiennes. Respect des interphalangiennes distales.
- Début de déviation en coup de vent cubital.

- Possible ébauche de subluxation de la styloïde radiale (signe de la touche de piano).
- Il est rare de constater au tout début d'éventuels nodules rhumatoïdes (face d'extension).
- Recherche d'une ténosynovite des fléchisseurs.
- Recherche d'une amyotrophie débutante des muscles interosseux.
- (Rechercher un éventuel syndrome du canal carpien associé).

voire douloureuses. L'aspect histologique est en faveur d'une vascularite nécrosante et leucocyto-clastique comportant un important contingent de polynucléaires éosinophiles prédominant dans les artérioles périmysiales et les capillaires endomysiaux, sans signe de fasciite associée.

### Cas clinique 23

- A** La dermatomyosite donne de manière caractéristique un érythro-œdème du visage, la localisation aux paupières supérieures est quasi pathognomonique, particulièrement lorsque les lésions cutanées prennent l'aspect d'un érythème en lorgnette. Aux mains, la présence d'un renforcement érythémateux, parfois squameux ou ulcéré en regard des métacarpophalangiennes et interphalangiennes est aussi tout à fait caractéristique. Parfois l'érythro-œdème est plus diffus, touchant les zones insolées, et peut toucher l'ensemble du visage.

- B**
- Les lésions cutanées de la dermatomyosite peuvent précéder l'atteinte musculaire, qui peut s'installer secondairement quelques mois plus tard
  - D'authentiques dermatomyosites amyopathiques ont été rapportées.

- C**
- Électromyogramme.
  - Scintigraphie au gallium.
  - IRM musculaire avec séquence en saturation de graisse.
- Le tracé caractéristique de l'électromyogramme comporte des potentiels d'unité motrice polypha-

- D** Des atteintes neurogènes périphériques à type de mononévrite multiple sont d'évolution très lente lorsque s'installe un déficit moteur, avec des récupérations parfois incomplètes et toujours tardives, après plusieurs mois d'évolution.

sique courts d'amplitude diminuée et une activité spontanée de repos avec fibrillation et décharge spontanée de haute fréquence. A la scintigraphie au gallium, on peut parfois observer une fixation musculaire proximale. L'IRM musculaire avec séquence en T2 constitue aujourd'hui l'examen morphologique de référence tant diagnostique que de surveillance.

- E** Lésions à prédominance périmysiale avec :
- ischémie musculaire avec microthrombi,
  - atrophie périfasciculaire,
  - dépôt du complexe d'attaque membranaire dans les capillaires,
  - expression du CMH de classe 1 en périfasciculaire,
  - infiltrat inflammatoire périvasculaire constitué de macrophages, de lymphocytes CD4 et de lymphocytes B.
- F** Mise sous antipaludéens de synthèse. Ne pas augmenter la corticothérapie. Les lésions cutanées ont une évolution indépendante de l'atteinte musculaire et ne justifiant en général pas l'intensification de l'immunosuppression, sauf en cas d'atteinte très sévère.

### Cas clinique 24

- A** L'endocardite subaiguë peut se compliquer de vascularite par complexes immuns circulants, donnant parfois un tableau systémique similaire à la périartérite noueuse avec atteinte articulaire, rénale et cutanée, avec purpura. La fièvre ici présente impose la réalisation d'hémocultures, le souffle justifie la demande d'une échographie cardiaque, surtout par voie transoesophagienne, dont la rentabilité pour la mise en évidence de végétations est bien supérieure à l'échographie transthoracique.

Le myxome de l'oreille gauche peut envoyer des embolies systémiques et donner un tableau clinique de type vascularite ; ici encore l'échocardiographie fera le diagnostic.

Les embolies de cristaux de cholestérol donnent parfois un tableau similaire à la périartérite noueuse avec ischémie des extrémités, livedo,

insuffisance rénale et hypertension. Le contexte clinique est cependant bien différent du tableau rencontré ici, il s'agit le plus souvent d'un sujet plus âgé, un geste vasculaire est souvent l'élément déclenchant (artériographie, angioplastie, pontage). Enfin des vascularites systémiques très voisines de la périartérite noueuse ont été décrites au cours d'hémopathies malignes, en particulier des leucémies à tricholeucocytes.

- B** La patiente rassemble dans cette observation 4 critères diagnostiques de la périartérite noueuse selon les critères de l'ACR 1990 : amaigrissement > 4 kg, vraisemblable atteinte multinévritique (paresthésies des membres inférieurs), hypertension artérielle avec diastolique > 90 mmHg, atteinte rénale organique.
- C** Corticothérapie brève (8 à 15 j), plasmaphèreses, antiviraux (interféron alpha et lamivudine).

- ① Cystite hématurique au cyclophosphamide ; si le traitement par cyclophosphamide s'accompagne d'une augmentation du risque de carcinome

vésical, ce risque n'est observé qu'après plusieurs années, en général et souvent à distance de l'arrêt du traitement.

### Cas clinique 25

- ①
- La diminution de l'absorption intestinale du calcium et l'augmentation de l'élimination urinaire du calcium tendent à stimuler la PTH, favorisant la résorption osseuse.
  - La diminution de synthèse des hormones sexuelles tend à stimuler la résorption osseuse et à diminuer l'activité ostéoblastique.

- Les corticostéroïdes ont un effet proapoptotique sur l'ostéoblaste (ainsi que sur l'ostéocyte), freinant ainsi la formation osseuse.
- ② Mise en route d'un traitement corticoïde ; sédentarité ; tabagisme.
- Les principaux facteurs de risque et facteurs protecteurs de l'ostéoporose sont les suivants :

|           | Facteurs de risque                                                                                                                                                                                                                   | Facteurs protecteurs                                                                                                          |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Certains  | Âge<br>Sexe féminin<br>Ménopause précoce<br>Hypogonadisme féminin et masculin<br>Sédentarité (alitement prolongé, défaut d'activités sportives, apesanteur)<br>Traitement corticoïde (traitement par hormone thyroïdienne, héparine) | Obésité<br>Traitement hormonal substitutif<br>Non caucasien                                                                   |
| Probables | Tabac (femme)<br>Régime pauvre en calcium<br>Alcool (homme)                                                                                                                                                                          | Prise de vitamine D et dérivés<br>Eau riche en fluor<br>Activité physique modérée<br>Progestatifs<br>Diurétiques thiazidiques |

- ③ Calcium 1 g/24 heures associé à de la vitamine D3 400 à 800 UI/j ; discuter la mise en route d'un traitement hormonal substitutif ; mise sous bisphosphonates, surtout s'il existe une ostéoporose densitométrique. Par ailleurs, il faut conseiller l'arrêt du tabac, limiter l'absorption d'alcool,

reprendre une activité physique régulière avec un sport mettant les articulations en charge.

- ④ Demander une densitométrie osseuse (si celle-ci n'a pas été réalisée au préalable) ; introduire un bisphosphonate si cela n'a pas été fait au préalable ; discuter un traitement de fond dans le but de faire une épargne cortisonique.

# Index

## A

Ac anti-mitochondries 85  
 Ac anti-synthétases 85  
 Acrosyndrome vasculaire 27  
 Activation macrophagique (syndrome d') 268  
 AINS 219  
 Allaitement 376  
 Allen (manœuvre d) 185  
 Allergie 45  
 Amylose 61, 217, 230  
 Amyloses 66, 271  
 ANCA 69, 150, 231  
 Anémie 22  
 Angio-IRM 53  
 Angio-scanner 53  
 Anisakiase 43  
 Ankylostomose 44  
 Anticorps  
 – anti-cardiolipides 102  
 – anti-cardiolipines 231  
 – anti-filagrine 231  
 – antinucléaires 63, 95, 112, 118, 127, 231  
 – antiphospholipides 96  
 Anti-histaminiques 206  
 Anti-inflammatoire non stéroïdiens 234  
 Anti-inflammatoires non stéroïdiens 6, 200, 224, 391  
 Anti-paludéens de synthèse 100, 234  
 Antiphospholipides (syndrome des) 56, 82, 92  
 Antisynthétases (syndrome des) 118  
 Anti-TNF 405  
 Anti-TNF alpha 235  
 Anti-vitamines K 57  
 Aphtes 187  
 Arthralgies 118, 143, 157  
 Arthrites  
 – microcristallines 236  
 – réactionnelles 62, 220, 224  
 Ascaridiose 42  
 Aspergillose 16, 45, 48  
 Aspirine 192  
 Asthme 45  
 Auto-anticorps 79  
 Auto-greffe de moelle 114  
 Autogreffe de moelle 403  
 Auto-immunité 79  
 Avortements récidivants 105  
 Azathioprine 161, 385

## B

Behçet (maladie de) 19, 61, 164, 172, 187, 223, 251, 260  
 Bilharzioses 44  
 Biopsie de glandes salivaires accessoires 124  
 Brucellose 10  
 Buckley (maladie de) 47  
 Budd-Chiari (syndrome de) 53  
 Buerger (maladie de) 184

## C

Cancers 165  
 Candida (septicémies à) 15  
 Capillaroscopie 29, 112  
 Caplan (syndrome de) 229  
 Cellules LE 89  
 Chediak Higashi (syndrome de) 270  
 Chevauchement (syndrome de) 131  
 Chondrocalcinose articulaire 240  
 Chorée 93, 104  
 Churg et Strauss (maladie de) 45, 69, 139, 141, 150, 260  
 Ciclosporine 235, 386  
 Cirrhose biliaire primitive 69, 128  
 CMV (infection à) 11, 15  
 Cockett (syndrome de) 36, 52  
 Cogan (syndrome de) 170, 260  
 Colchicine 191, 241  
 Complément sérique 96  
 Connectivites 84, 87, 165  
 – mixtes 82, 128, 131  
 Contraception 375  
 Corticothérapie 100, 114, 120, 147, 160, 177, 183, 192, 200, 207, 219, 246, 371  
 Cotrimoxazole (*Bactrim*) 161  
 CREST syndrome 110, 113  
 Cristaux de cholestérol 66  
 Cryoglobulinémies 66, 68, 140, 163, 265  
 Cryptococcose 15  
 Cyclophosphamide 148, 160, 381  
 Cytokines 6

## D

D dimères 53  
 D pénicillamine 114



Déficits  
 – en inhibiteur de la coagulation 54  
 – immunitaires 98  
 Défilé thoraco-brachial (syndrome de) 52  
 Dermatomyosites 28, 69, 73, 82, 115, 128  
 Distomatose 43

**E**

Ecchymoses 65  
 Échanges plasmatiques 148, 161  
 Echinococcose 43  
 Écho-Doppler 53  
 Embolies 66  
 – de cristaux de cholestérol 70  
 – graisseuses 66, 70  
 – pulmonaire 51  
 Endocardite 14, 89, 104  
 – infectieuse 253  
 Erasmus (syndrome d') 113  
 Erdheim-Chester (maladie de) 211  
 Érythralgie 31  
 Érythromélalgie 31

**F**

Fabry (maladie de) 210  
 Facteur rhumatoïde 63, 96, 127, 230  
 Farber (maladie de) 210  
 Farr (test de) 85  
 Fasciite avec éosinophilie 134  
 Fatigue 71  
 Felty (syndrome de) 229  
 Fibromyalgie 74, 120  
 Fibrose pulmonaire 91, 111, 114, 125, 132  
 Fiessinger-Leroy-Reiter (syndrome de) 224  
 Fièvre 5  
 – Q 10  
 Fièvres  
 – médicamenteuses 9  
 – paranéoplasiques 16  
 – périodiques 19, 247  
 Filarioses 44

**G**

Gaucher (maladie de) 210  
 Glomérulonéphrite 91  
 Gougerot-Sjögren (syndrome de) 28, 61, 69, 82, 98, 122, 172, 229, 266  
 Goutte 236  
 Granulomatoses 19  
 – de Wegener 155

Granulome malin centrofacial 160  
 Griffes du chat (maladie de) 15  
 Grossesse 97, 375

**H**

Hashimoto (thyroïdite) 113  
 Hashimoto-Pritzker (maladie de) 211  
 Heerfordt (syndrome de) 196  
 HELP syndrome 105  
 Hémiballisme 93  
 Hémochromatose 61, 281  
 Hémophagocytaire (syndrome) 268  
 Hémostase 54  
 Héparine 57  
 Hépatite B 148  
 – C 265  
 – chronique active 128  
 Histiocytoses 209  
 HLA 231  
 – B27 63, 222  
 Horton (maladie de) 18, 61, 133, 172, 173, 261  
 Hydatidose 43  
 Hyperéosinophilie 41, 152  
 Hypergammaglobulinémies 22  
 Hyperhomocystéinémie 55  
 Hyper-IgD (syndrome d') 247  
 Hyperparathyroïdie 72  
 Hypertension artérielle pulmonaire 91, 111, 114  
 Hyperthyroïdie 72  
 Hypothyroïdie 72

**I**

Ilomédine 186  
 Immuno-fluorescence 88, 127  
 Immunoglobulines polyvalentes 121, 148, 161, 219, 397  
 Immunosuppresseurs 100, 120, 154, 183, 192, 381  
 Inflammation (marqueurs de l') 13  
 Interféron 192

**J/K**

Job (syndrome de) 47  
 Kawasaki (maladie de) 139, 172, 260  
 Kérato-conjonctivite 123  
 Kikuchi (maladie de) 270  
 Klippel-Trénaunay (syndrome de) 36

## L

- Larva migrans* (syndrome de) 47
- Léflunomide (Arava) 235
- Légionellose 10
- Leptospirose 10
- Letterer-Siwe (maladie de) 211
- Livedo 143
  - reticularis 105
- Löffler (syndrome de) 44, 47
- Lupus 82
  - discoïde chronique 99
  - érythémateux disséminé 61, 69, 128, 133, 172, 251
  - induits 98
- Lyme (maladie de) 164, 257
- Lymphœdèmes 36
- Lymphomes 266
  - non Hodgkiniens 164

## M

- Maladies
  - périodique 247
  - thrombo-embolique veineuse 51
- Marshall (syndrome de) 19, 247, 250
- Mastocytoses 201
- Meije (syndrome de) 36
- Méthotrexate 161, 178, 234, 246, 384
- Mikulicz (syndrome de) 123, 197
- Milroy (syndrome de) 36
- Mononucléose infectieuse 11, 15
- Muckle et Wells (syndrome de) 251
- Myalgies 71, 89, 115, 143
- Mycoplasma 10
- Myélite transverse 104
- Myiase 43
- Myofasciite à macrophages 119
- Myopathies
  - métabolique 73
  - inflammatoires 115
- Myosite 132
  - à inclusions 119
  - granulomateuse 73
  - à éosinophiles 136
- Myxome de l'oreillette gauche 70

## N/O

- Niemann-Pick (maladie de) 210
- Œdèmes 33
- Omnenn (syndrome d') 47
- Ostéoporose cortisonique 376
- Oxyurose 43

## P

- Paludisme 11
- Parasitoses 42
- Pemphigoïde bulleuse 47
- Périartérite noueuse 47, 61, 133, 139, 141, 142, 172
- Perthes-Jugling (ostéite de) 195
- Pétéchies 65
- Phlébites 90
- Phlébographie 53
- Plasmaphérèses 100
- Polyangéite microscopique 69, 82, 139, 141, 142
- Polyarthrite 59, 89, 111, 125, 131
  - rhumatoïde 60, 62, 82, 128, 172, 223
- Polychondrite atrophante 61, 69, 133, 172, 243
- Polymyosite 73, 115, 133, 217
- Porphyries 265
- Prostacyclines 186
- Prostaglandines 5
- Pseudo-polyarthrite rhizomélisque 176
- Pteridium inversus inguis* 110
- Purpura 88, 128, 143
  - hyperglobulinémique de Waldenström 69, 164
  - rhumatoïde 68, 140, 167
  - vasculaire 65
- Purtilo (syndrome de) 270

## R

- Raynaud
  - (maladie de) 28
  - (phénomène de) 27, 90, 108, 110, 126, 131
  - (syndrome de) 185, 229
- Résistance à la protéine C activée 54
- Reynolds (syndrome de) 113
- Rhumatisme psoriasique 220, 226
- Rosai-Dorfmann (maladie de) 211

## S

- SAPHO 61, 220
- Sarcoïdose 164, 172, 193, 270
- Sclérodactylie 110
- Sclérodermie 28, 61, 127, 128, 133
- Sels d'or 234
- Septicémies 14
- Sharp (syndrome de) 28, 69, 100, 113, 131
- Shulman (fasciite de) 49, 113, 134
- Spondylarthrite ankylosante 220
- Spondylarthropathies 60, 220
- Still (maladie de) 19, 61, 172, 215, 251, 270
- Sulfones 246

Sulphasalazine (*Salazopyrine*) 234  
 Susac (syndrome de) 172  
 Syndrome  
 – d'activation macrophagique 210  
 – de fatigue chronique 74  
 – RS3PE 37

**T**

Takayasu (maladie de) 139, 179, 261  
 Teaniasis 43  
 Thalidomide 192  
 Thermopathomimie 7  
 Thermopathopsychoses 7  
 Thrombophilies 30, 51  
 Thromboses 103  
 – veineuses 190  
 – – profondes 36, 51  
 Thyroïdite d'Hashimoto 80  
 Toxocarose 42  
 Toxoplasmose 11  
 TRAPS 247  
 Trichinose 43, 49  
 Trichocéphalose 43  
 Tuberculose 10, 14, 172  
 Typhoïde 10

**U/V**

Urticaire pigmentaire 202  
 Uvéite 156  
 Vascularite urticarienne (Mac Duffie) 99  
 Vascularites 18, 30, 82, 139, 165, 259  
 – d'hypersensibilité 67, 162  
 – nécrosantes 155  
 VIH 11, 15, 262  
 Vitesse de sédimentation 21  
 Vogt-Koyanagi-Harada (syndrome de) 172

**W**

Wegener (granulomatose de) 61, 69, 82, 139, 172, 260  
 Weingarten (syndrome de) 48  
 Whipple (maladie de) 223, 255  
 Widal (maladie de) 45  
 Wiskott-Aldrich (syndrome de) 47

**X**

Xérophtalmie 122  
 Xérostomie 110, 122

Photocomposition : Nord Compo  
 59650 Villeneuve-d'Ascq.

MASSON Éditeur  
 21, rue Camille Desmoulins  
 92789 Issy-les-Moulineaux Cedex 09  
 Dépôt légal : septembre 2004

Achevé d'imprimer en septembre 2004  
 par Normandie Roto Impression s.a.s.  
 à Lonrai (France)  
 N° d'imprimeur : 042276

**F**

Formulaires administratifs, certificats médicaux, Marie-Claire Roure-Mariotti

**G**

Généralités, série aliphatique, biomolécules, Marcel Miocque, Claude Combet-Farnoux, Henri Moskowitz

Génétique, Jean-Luc Rossignol

Gestion du cabinet médical, Jean Robin

Gynécologie, Jean-Robert Giraud, Alain Brémont, Daniel Rotten

**H**

Hématologie et transfusion, Jean-Paul Levy, Bruno Varet, Jean-Pierre Clauvel, Annie Bezeaud, Marie-Claude Guillin, François Lefrère

Hépatologie, Catherine Buffet, Gilles Pelletier

Histoire de la médecine, Bruno Halioua

Histologie, Jacques Poinier, Jean-Louis Ribadeau Dumas, Martin Catala, Jean-Michel Andre, Romain Gherardi, Jean-François Bernaudin

Homéopathie, Alain Sarembaud

Hypnose clinique, Jeannot André Hoareau

**I**

Immunologie générale, Philippe Letonturier

Infections nosocomiales, Pierre Veyssier

Infirmière de bloc opératoire, Unalode

Infirmière et les infections nosocomiales, Gérard Champault, Sylvie Sordelet

Informatique médicale, Patrice Degoulet, Marius Fieschi

Initiation à la connaissance du médicament, Jean-Marc Aiache, Simone Alache, Robert Renoux

**M**

Maladies de l'appareil digestif, Jean-Philippe Barbier, Christophe Cellier, Bruno Landi

Maladies tropicales, Patrice Bourée

Maltraitance à enfants, Didier Gosset, Valéry Hedouin, Éric Revuelta, Marie Desurmont

Management hospitalier pour le praticien, Pierre Lachèze-Pasquet

Médecine d'urgence, Jon L. Jenkins, Joseph Loscalzo, G. Richard Braen

Médecine de catastrophe, René Noto, Pierre Huguenard, Alain Larcen

Médecine du travail, Pol Dyèvre, Damien Léger, Pol Dyèvre, Damien Léger

Médecine interne, Bernard Devulder, Pierre-Yves Hatron, Eric Hachulla

Médecine psychosomatique, André Haynal, Willy Pasini, M. Archinard

Médecine thermique, Patrice Queneau

Médecine vasculaire, Bernard Devulder

Médicaments à usage homéopathique, Alain Sarembaud, Bernard Poitevin

Ménopause, Roland Taurelle, Alain Tamborini

Mésothérapie pratique, Michel Pistor

Méthodes de séparation, Georges Mahuzier, Michel Hamon

Méthodes spectrales et analyse organique, Michel Guemet, Fernand Pellerin, Michel Hamon, Georges Mahuzier

Mycologie médicale, Dominique Chabasse, Claude Guiguen, Nelly Contet-Audauneau

**N**

Néonatalogie, Jean Laugier, Francis Gold

Néphrologie et troubles hydro-électrolytiques, Alain Kanfer, Olivier Kourilsky, Marie-Noëlle Peraldi

Neurologie, Jean Cambier

Neurologie pédiatrique, Pierre Landrieu, Marc Tardieu

Neuropsychologie, Roger Gil

Neurotransmetteurs, Jean-Marie Meunier, Alexandre Shvloff

Nutrition et alimentation, Bernard Jacotot, Jean-Claude Le Parco

**O**

Obésité, Jacques Fricker

Ophthalmologie, Henry Sarau

ORL pathologie cervico-faciale, François Legent, Pierre Fleury, Philippe Narcy, Claude Beauvillain

**P**

Pathologie cardiovasculaire, François Jan

Pathologie maxillo-faciale et stomatologique, Guy Princ, Jean-Pierre Lézy

Pathologie médicale, Gilles Bouvenot, Bernard Devulder, Loïc Guillevin, Patrice Queneau, Annette Schaeffer

T.1 – Pneumologie, néphrologie, cancérologie, nutrition

T.2 – Immunopathologie, allergologie, maladies infectieuses, parasitologie, gériatrie  
 T.3 – Cardiologie, angiologie, maladies neurologiques et musculaires, psychiatrie, toxicomanie  
 T.4 – Gastro-entérologie, hépatologie, hématologie  
 T.5 – Dermatologie. Rhumatologie. Endocrinologie. Toxicologie  
 T.6 – Situations cliniques. Thérapeutiques particulières. Index général  
 Pathologies iatrogènes, Philippe Arlet  
 Pédiatrie, Antoine Bourrillon  
 Pédiatrie en maternité, Francis Gold, Corinne Lionnet, Marie-Hélène Blond  
 Petite chirurgie, Philippe Détré  
 Pharmacie galénique, Alain Le Hir  
 Pharmacologie, Yves Cohen  
 Pharmacologie, Maurice Moulin  
 Pharmacologie médicale, Paul Lechat et al.  
 Phlébologie, Albert-Adrien Ramelet  
 Pneumologie, Bruno Housset  
 Pneumologie pédiatrique, Guy Tournier, Armelle Baculard, Anne Sardet-Frismand  
 Podologie, Alain Goldcher  
 Podologie pour le pharmacien orthésiste, Jacques Callanquin, P. Labrude  
 Probabilités et statistique, Alain-Jacques Valleron  
 Psychiatrie de l'adulte, Thérèse Lemperière, André Féline  
 Psychologie dynamique et psychanalyse, Alain Braconnier  
 Psychologie médicale, Philippe Jeammet, Michel Reynaud, Silla M. Consoli  
 Psychomotricité, André Calza, Maurice Contant

## R

Réanimation en pathologie cardio-vasculaire, François Jan, Gilbert Pochmalicki  
 Réanimation et médecine d'urgence, Georges François, Pierre Carli, Paul Bouletreau, Jean-Pierre Auffray  
 Réanimation médicale, Maurice Goulon  
 Rééducation gériatrique, André Thevenon, Bruno Pollez

## S

Santé publique, Michel Cazaban, Jacqueline Duffour, Pascale Fabbro-Peray, André Levy, Roger Jourdan

Sciences humaines et sociales, Guy Lazorthes  
 Secret médical, Bernard Hoerni, Michel Bénézech  
 Sécurité sociale, Liliane Daligand, et al.  
 Sémiologie médicale, Maurice Bariéty, Robert Bonniot, Jean Bariéty, Jean Moline  
 Série cyclique, Biomolécules, Marcel Miocque  
 Sexologie, Gérard Zwing  
 Sida et infection par le VIH, Jill-Patrice Cassuto, Alain Pesce, Jean-François Quaranta  
 Soins aux personnes âgées, Joël Belmin, Francine Amalberti  
 Soins en pathologie et chirurgie digestive, Jean-Marc Catheline, Gérard Champault  
 Stérilité du couple, Jean-René Zorn, Michèle Savale  
 Stretching. Auto-entretien musculaire et articulaire, Michèle Esnault, Éric Viel

## T

Tabagisme, Yves Martinet, Abraham Bohadana  
 Thérapie comportementale et cognitive, Robert Ladouceur, Ovide Fontaine, Jean Cottraux  
 Toxicomanies, Pierre Angel, Denis Richard, Marc Valleur  
 Traitements médicaux des cancers  
 Antoine Thyss, Xavier Pivot  
 Traumatologie, Alain Patel, Francis Honnart  
 Trisomie 21 : aides et conseils, Monique Cuilleret

## U

Urgences chirurgicales, Pierre-Louis Fagniez, Elie Yahchouchy  
 Urgences du sujet âgé, Pierre Pras, François Bertrand  
 Urgences médicales, Alain Larcan, Marie-Claude Laprévotte-Heully  
 Urgences psychiatriques, Henri Grivois, S. Dauchy, P. Mathieu  
 Urologie, Bernard Debré, Bertrand Dufour, Pascal Evrard, Thierry Flam, Pierre Teyssier, Nicolas Thiounn, Marc Zerbib

## V

Virologie humaine, Hervé J.A. Fleury



# ABRÉGÉS

## connaissances et pratique

### Médecine interne

#### L'ouvrage

- Cet ouvrage aborde d'une façon **pratique** et **didactique** les chapitres majeurs de la médecine interne.
- Il développe successivement, au sein de la **partie « Connaissances »** : les grands syndromes, les pathologies systémiques, les principales thérapeutiques des maladies inflammatoires et auto-immunes.
- La **partie « Pratique »**, composée de **25 cas cliniques largement commentés**, offre un outil de réflexion et d'entraînement.
- Un cahier hors-texte de **70 illustrations en couleurs** contribue à la richesse de l'ouvrage.

#### Le public

- Les étudiants en médecine des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> cycles.
- Les médecins praticiens généralistes.
- Les médecins spécialistes désirant compléter leurs connaissances multidisciplinaires.
- Les médecins internistes.

#### Les auteurs

**Bernard Devulder**, doyen honoraire de la faculté de médecine de Lille, est professeur de médecine interne et chef de service de médecine interne au CHU de Lille.

**Pierre-Yves Hatron** est professeur de médecine interne au CHU de Lille.

**Éric Hachulla** est professeur de médecine interne au CHU de Lille.

Cet abrégé « Connaissances et pratique » est le résultat du travail coopératif d'une équipe de spécialistes : les compétences de chacun ont permis d'aborder les principaux aspects de la médecine interne, notamment pour la prise en charge des maladies systémiques.

*Photo de couverture : Anticorps antinucléaires sur lignée Hep2 : aspect moucheté tel qu'on peut l'observer au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren ou des connectivites mixtes.*

ISBN 2-225-85648-6



9 782225 856488